

Aus dem Bereich Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil
Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Metaanalyse zur genetischen Prädisposition beim hepatozellulären Karzinom unter Verwendung von Polymorphismen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

2020

Vorgelegt von: Kira Anica Jurić,

geboren am 02.11.1991 in Lahr/ Schwarzwald

Tag der Promotion: 18.08.2020

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M.D. Menger

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. S. Wagenpfeil

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. M. Glanemann

Inhaltsverzeichnis

1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	5
2	ZUSAMMENFASSUNG	7
3	AKTUELLER KENNTNISSTAND ZUM HEPATOZELLULÄREN KARZINOM.....	9
3.1	BEGRIFFSDEFINITION, EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE DES HEPATOZELLULÄREN KARZINOMS	9
2.2	KRANKHEITSBILD UND VERLAUF	10
2.3	DIAGNOSTIK	10
2.4	THERAPIE.....	12
2.5	PRÄVENTION.....	13
2.6	GENE.....	13
2.6.1	GRP78	14
2.6.2	IL-10	14
2.6.3	IL-28B.....	15
2.6.4	MBL2	15
2.6.5	MTHFR.....	16
2.6.6	PNPLA3	16
2.6.7	STAT3	17
2.6.8	TNF α	18
4	METAANALYSE: MATERIAL UND METHODIK.....	19
4.1	ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG	19
4.2	DATENSUCHE.....	19
4.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG	21
5	METAANALYSE: ERGEBNISSE.....	23
5.1	GRP78 POLYMORPHISMUS	23
5.2	IL-10 POLYMORPHISMUS	28
5.3	IL-28B POLYMORPHISMUS	34
5.4	MBL2 POLYMORPHISMUS	42
5.5	MTHFR POLYMORPHISMUS	47
5.6	PNPLA3 POLYMORPHISMUS	55
5.7	STAT3 POLYMORPHISMUS	65
5.8	TNFA POLYMORPHISMUS	69
6	DISKUSSION	80
5.1	GRP78.....	80
5.2	IL-10.....	81
5.3	IL-28B	82
5.4	MBL2.....	84
5.5	MTHFR.....	86

5.6	PNPLA3	88
5.7	STAT3.....	90
5.8	TNFA.....	90
5.9	SCHLUSSWORT.....	93
7	LITERATURVERZEICHNIS	96
8	ANHANG.....	116
9	DANKSAGUNG.....	143
10	LEBENS LAUF	144

1 Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Feto-Protein
Alk.	Alkohol
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CE-CT	Kontrastmittel-Computertomographie
CE-MRT	Kontrastmittel-Magnetresonanztomographie
CE-US	Kontrastmittel-Ultraschall
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor
ER	Endoplasmatisches Retikulum
F	Fälle
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GRP78	Glukose-reguliertes Protein 78
HBV	Hepatitis B
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C
HGF	Hepatozytenwachstumsfaktor
HSPA5	Hitzeschock-70kDa-Protein 5
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
JAK	Januskinase
IFN	Interferon
IFNLR	Interferon-lambda-Rezeptor
IL	Interleukin
K	Kontrolle
LC	Leberzirrhose
MBL2	Mannose-bindendes Lektin 2
MCP-1	Makrophagen-Chemoattraktorprotein 1
mRNA	Messenger-RNA
MRT	Magnetresonanztomographie
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
NF-κB	Kernfaktor Kappa-B
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen

PNPLA3	Patatinähnliches Phospholipasedomäne-enthaltendes Protein 3
PRR	Pathogen-assoziierte Molekülmuster
RANTES	Regulated and normal T cell expressed and secreted
SAM	S-Adenosylmethionin
SNP	Single Nucleotid Polymorphism
STAT3	Signalwandler und Aktivator der Transkription 3
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
Th	T-Helferzelle
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
UPR	Unfolded Proteine Response
US	Ultraschall
UTR	Untranslatierte Region

2 Zusammenfassung

Das hepatozelluläre Karzinom stellt ein komplexes Krankheitsbild dar, an dem immunologische und metabolische Prozesse einen bedeutenden Beitrag leisten. Außerdem sind Regulatoren der Proliferation, Differenzierung, Apoptose und Erbgut-Stabilisierung an der Tumorentwicklung beteiligt. Zu einigen Polymorphismen auf den Genabschnitten dieser Proteine wurden vielfach Studien durchgeführt, um ihre Beeinflussung bezüglich des Auftretens vom hepatozellulären Karzinom zu evaluieren. Die Analysen zu Glukose-reguliertem Protein 78, Interleukin 10 und 28B, Mannose-bindendem Lektin 2, Methylentetrahydrofolat-Reduktase, patatinähnlichem Phospholipasedomäne-enthaltenden Protein 3, Signalwandler und Aktivator der Transkription 3 und Tumornekrosefaktor alpha ergaben zum Teil widersprüchliche Ergebnisse.

Diese Dissertation umfasst eine Metaanalyse aller bis zum 18. März 2019 auf dem Literaturrechercheportal Pubmed publizierten Untersuchungen zum GRP78 rs430397G/A-, IL-10 -819T/C-, IL-28B rs12979860C/T-, MBL2 -221C/G-, MTHFR 677C/T-, PNPLA3 148 C/G-, STAT3 rs1053004T/C- und TNF α -308G/A-Polymorphismus. Es wurden jeweils zum dominanten als auch rezessiven Modell die Odds Ratio und das 95%-Konfidenzintervall ermittelt.

Die Resultate der Analyse des IL-28B rs12979860C/T-Polymorphismus lassen vermuten, dass TT-Genotyp-Träger wie auch Personen mit dem T-Allel ein erhöhtes Risiko aufweisen, an primärem Leberzellkrebs zu erkranken. Außerdem deuten die Ergebnisse der Untersuchung des PNPLA3 148 C/G-Polymorphismus darauf hin, dass Individuen mit dem Genotyp GG und Träger des G-Allels häufiger an HCC leiden. Des Weiteren weisen die Resultate der Analyse des TNF α -308G/A-Polymorphismus darauf hin, dass Personen mit dem Genotyp AA sowie Träger des A-Allels ein vermehrtes Auftreten des hepatozellulären Karzinoms aufzeigen. Bei IL-10 -819T/C und MTHFR 677C/T konnte keine statistisch signifikante Beeinflussung des HCC-Risikos ermittelt werden. Zu den Polymorphismen GRP78 rs430397G/A, MBL2 -221C/G und STAT3 rs1053004T/C wurden zwar teilweise signifikante Werte errechnet, allerdings war der Literaturbestand nicht ausreichend, um ein aussagekräftiges Resultat zu erzielen.

Summary

Hepatocellular carcinoma is a complex disease in which immunological and metabolic processes make a significant contribution. In addition, regulators of proliferation, differentiation, apoptosis and genome stabilization are involved in tumor development. Several polymorphisms on the gene sections of these proteins have been the subject of numerous studies with the aim to evaluate their influence on the occurrence of hepatocellular carcinoma. Analyses of glucose-regulated protein 78, interleukin 10 and 28B, mannose-binding lectin 2, methylenetetrahydrofolate reductase, patatin-like phospholipase domain-containing protein 3, signal transducer and activator of transcription 3 and tumor necrosis factor alpha have sometimes yielded contradictory results.

This thesis includes a meta-analysis of all studies published on the literature search portal Pubmed until 18th of March 2019 about the GRP78 rs430397 G/A, IL-10 -819 T/C, IL-28B rs12979860 C/T, MBL2 -221 C/G, MTHFR 677 C/T, PNPLA3 148 C/G, STAT3 rs1053004 T/C and TNF- α -308 G/A polymorphisms. The odds ratio and the 95% confidence interval were determined for the dominant as well as the recessive model.

The results of the analysis of the IL-28B rs12979860C / T polymorphism suggest that TT genotype carriers as well as individuals with the T allele are at an increased risk of developing primary hepatocellular carcinoma. In addition, the results of the analysis of the PNPLA3 148 C/G polymorphism indicate that individuals with the GG genotype and carriers of the G allele are more likely to suffer from HCC. Furthermore, the results of the analysis of the TNF α -308 G/A polymorphism indicate that persons with the genotype AA as well as carriers of the A allele show an increased occurrence of hepatocellular carcinoma. For IL-10 -819 T/C and MTHFR 677 C/T no statistically significant influence on HCC risk could be identified. Some significant values were calculated for the polymorphisms GRP78 rs430397 G/A, MBL2 -221 C/G and STAT3 rs1053004 T/C, but the literature database was insufficient to obtain a meaningful result.

3 Aktueller Kenntnisstand zum hepatozellulären Karzinom

3.1 Begriffsdefinition, Epidemiologie und Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms

Das hepatozelluläre Karzinom ist ein maligner Tumor der Leber. Es tritt meist solitär auf und gehört mit 841.080 global im Jahr 2018 neu an ihm erkrankten Menschen zu der weltweit sechsthäufigsten Tumorerkrankung. [1],[2] Die meisten Erkrankungsfälle finden sich mit bis zu 80% in süd-ostasiatischen Ländern und Ländern des afrikanischen Kontinents südlich der Sahara wieder. [1] In diesen Regionen stellt es z.T. sogar das häufigste Malignom bei Männern dar. [3] Ein Grund für die hohe Rate in diesen Ländern ist v.a. die dortige hohe Inzidenz der chronischen Hepatitis-B-Infektion. Deutlich geringer fällt die HCC-Inzidenz in Europa, Nordamerika und Japan aus. Jedoch hat die Inzidenz des HCC in den letzten Jahren auch hier deutlich zugenommen. [1] In Deutschland waren nach Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten im Jahr 2014 5.730 Menschen von einem primären Leberzellkarzinom betroffen, hierunter 4.530 Männer und 1.200 Frauen. Somit waren Männer viermal so häufig davon betroffen. Neben dem hepatozellulären Karzinom existieren noch weitere maligne Tumoren der Leber wie das intrahepatische Cholangiokarzinom. Dabei lag der Anteil vom HCC an bösartigen Lebertumoren in Deutschland im Jahr 2014 bei 70,5% unter Männern und bei 44,3% unter Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter beläuft sich in Deutschland für Männer auf 71 Jahre und für Frauen auf 74 Jahre. [4] Während der Häufigkeitsgipfel in Europa zwischen dem 50.-60. Lebensjahr liegt, befindet er sich in Afrika und Asien mit dem 30.-40. Lebensjahr deutlich darunter. [3] Das hepatozelluläre Karzinom belegt mit anderen bösartigen Neubildungen der Leber und intrahepatischen Gallengänge Platz acht der zehn häufigsten Todesfälle durch Krebs in Deutschland und Platz vier weltweit. [5],[2] 4.416 Menschen starben hier im Jahr 2015 an einem primären Leberzellkarzinom, darunter 3.327 Männer. Die Prognose eines HCC ist i.d.R. infaust, das mediane Überleben liegt unter einem Jahr. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Männer bei 16,4% und für Frauen bei 15,9%. [4]

Mit über 90% stellt eine Leberzirrhose jeder Genese den stärksten Risikofaktor für ein primäres Leberzellkarzinom dar. Dabei spielen v.a. Zirrhosen aufgrund einer chronischen Hepatitis B (~50% aller HCC) oder C (~25% aller HCC) eine wichtige Rolle. [3] Besteht eine HBV-HCV-Koinfektion, verdoppelt sich das HCC-Risiko im Vergleich zur Monoinfektion.

Auch durch hohen Alkoholkonsum und Hämochromatose verursachte Leberzirrhosen gehören zu den Ursachen eines hepatozellulären Karzinoms. Dabei gilt regelmäßiger Alkoholkonsum als schädigender Kofaktor als gesichert, die direkte kanzerogene Wirkung ist jedoch nicht geklärt. HCC und Leberzirrhose stellen zusammen 50% der tödlichen Komplikationen bei Hämochromatose-Patienten

dar. [1] Weltweit weitere Risikofaktoren sind das Rauchen und der Verzehr von Lebensmitteln, die mit dem Schimmelpilzgift Aflatoxin kontaminiert sind. [4]

Eine chronische Hepatitis B-Infektion und eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) wie auch eine nicht-alkoholische Fettleberhepatitis (NASH) bilden Leberzirrhose-unabhängige Risikofaktoren. Bei der Hepatitis B spielt dabei v.a. die Höhe der HBV-DNA im Serum eine Rolle. Je höher also die Viruslast ist, desto höher ist das Risiko an HCC zu erkranken. Bei westlichen Patienten beläuft sich die HCC-Wahrscheinlichkeit bei chronischer Hepatitis B ohne Leberzirrhose auf 0,1-0,4% pro Jahr.

Mit dem Anstieg der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung geht in den Industrienationen auch eine vermehrte Inzidenz des primären Leberzellkarzinoms einher. Die NAFLD und NASH resultieren v.a. aus einer Adipositas und eines Diabetes mellitus. Die Fettleber-Inzidenz steigt bei bestehendem metabolischem Syndrom um den Faktor 2 und bei einem BMI >35 nimmt die Letalität um den Faktor 4,52 bei den Männern und um 1,68 bei den Frauen zu. [1]

2.2 Krankheitsbild und Verlauf

Das primäre Leberzellkarzinom macht sich erst in fortgeschrittenen Stadien durch unspezifische Beschwerden bemerkbar. Druckschmerz im rechten Oberbauch, Gewichtsverlust, Ikterus und ein eventuell tastbarer Tumor können auf ein HCC hindeuten. Unter Umständen tritt auch ein Aszites auf oder es lassen sich Strömungsgeräusche über der Leber hören. Eine möglicherweise auftretende Dekompensation einer vorbestehenden Leberzirrhose kann aber auch als alleiniges erkennbares Symptom in Erscheinung treten. [3]

2.3 Diagnostik

Zeigen sich z.B. in der Lebersonographie der Früherkennungsuntersuchung malignitätsverdächtige Leberrundherde schließt sich ein dreiphasig kontrastverstärktes Schnittbildverfahren an. Dies ist mittels kontrastmittelverstärkten Ultraschalls (CE-US), Computertomographie (CE-CT) oder Magnetresonanztomographie (CE-MRT) möglich, wobei alle drei Verfahren als gleichwertig zu betrachten sind. Generell zeichnet sich das hepatozelluläre Karzinom durch eine früharterielle Hypervaskularisation mit einer raschen portalvenösen Auswaschung des Kontrastmittels bis hin zur relativen Kontrastumkehr zum umgebenden Leberparenchym in der kontrastgestützten Bildgebung aus. Bei Risikopatienten stellt dies einen ausreichend sicheren Beleg für ein primäres Leberzellkarzinom dar. Bei Primärtumoren <2 cm, größeren Primärtumoren ohne charakteristisches Kontrastmittelverhalten in sowohl der ersten als auch zweiten Bildgebung, Patienten ohne Leberzirrhose oder sonstigen

hinweisenden Zeichen, aber mit einer HCC-verdächtigen Raumforderung oder auch wenn die Möglichkeit eines cholangiozellulären Karzinoms oder Lebermetastasen besteht, wird eine Punktion zur histologischen Sicherung durchgeführt. Das zwar geringe, aber dennoch vorhandene Risiko einer Stichkanalmetastasierung durch eine Punktion kann bei Primärtumoren ≥ 2 cm mit vorhandener Leberzirrhose, deutlich erhöhtem AFP-Wert und eindeutigem Kontrastmittelverhalten vermieden werden.

Zeigt sich in der kontrastmittelgestützten Sonographie kein kennzeichnendes Kontrastmittelverhalten des ≥ 2 cm großen malignitätsverdächtigen Leberbündelherdes, so erfolgt zunächst ein zweites alternatives kontrastmittelverstärktes Schnittbildverfahren. Liegt auch in der Alternativbildgebung die Charakteristik eines HCCs nicht vor, so schließt sich wie zuvor beschrieben eine histologische Untersuchung an. Ansonsten gilt die Diagnose eines primären Leberzellkarzinoms bei positivem Nachweis in der zweiten Bildgebung gesichert.

Bei einem malignitätsverdächtigen Leberbündelherd < 2 cm ohne das typische Kontrastmittelaufreten in der primären Bildgebung, ist die biopsische Sicherung das Verfahren der Wahl um ein mögliches hepatozelluläres Karzinom zu detektieren. Ist dies nicht möglich, wird bei Tumoren zwischen 1-2 cm Größe auf eine zweite kontrastmittelgestützte Bildgebung zurückgegriffen. Bei Leberbündelherden < 1 cm kann zunächst abgewartet und nach 3 Monaten eine erneute Bildgebung durchgeführt werden.

Wurde ein hepatozelluläres Karzinom nachgewiesen, so wird für die intrahepatische Ausbreitungsdiagnostik die CE-MRT und für die extrahepatische ein Thorax-CT empfohlen.

Für das Staging und die Klassifikation eignet sich die Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation. Sie vereint das Tumorstadium mit der Leberfunktion und dem körperlichen Leistungszustand des Patienten und beeinflusst federführend die therapeutische Konsequenz. [1]

Tabelle 1: BCLC-Klassifikation: eigene Darstellung in Anlehnung an Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. 2013 [1] und Greten et al. 2008 [6]

BCLC-Stadium	Allgemeinzustand	Tumor	Leberfunktion
A1	ECOG 0	1 Herd < 5 cm	keine portale Hypertension, normales Bilirubin
A2	ECOG 0	1 Herd < 5 cm	portale Hypertension, normales Bilirubin
A3	ECOG 0	1 Herd < 5 cm	portale Hypertension, Bilirubin erhöht
A4	ECOG 0	≤ 3 Herde < 3 cm	Child-Pugh A oder B
B	ECOG 0	groß multilokulär	Child-Pugh A oder B
C	ECOG 1-2	Gefäßinvasion oder Metastasen	Child-Pugh A oder B
D	ECOG 3-4	egal	Child-Pugh C

2.4 Therapie

Die passende Therapie des hepatozellulären Karzinoms sollte für jeden Patienten individuell in einer interdisziplinären Tumorkonferenz gewählt werden und der Patient ggf. in einem Lebertransplantationszentrum vorstellig werden. Für die Therapie spielen die Größe, Lage und Anzahl der Tumoren sowie die Leberrestfunktion, Allgemeinzustand und eventuell vorhandene Komorbiditäten eine bedeutende Rolle. Hierfür wird die BCLC-Klassifikation zu Hilfe genommen.

Generell bestehen drei potenziell kurative Behandlungsmöglichkeiten des primären Leberzellkarzinoms für HCC-Patienten ohne Gefäßinvasion, Metastasen oder einer Leberzirrhose im Child-Pugh-C-Stadium: die Lebertransplantation, chirurgische Resektion oder ablative Verfahren. Bei den ablativen Verfahren sollte die Radiofrequenzablation als Therapie der ersten Wahl betrachtet werden.

HCC-Patienten ohne Leberzirrhose sollten soweit möglich einer Leberteilresektion unterzogen werden, wobei die Lage des Tumors zu den Gefäßen von richtungsweisender Bedeutung ist. So ist eine Resektion nicht durchführbar bei einem Tumorbefall aller drei Lebervenen, einer nicht-resektablen extrahepatischen Tumormanifestation oder fehlenden funktionellen Reserve. Auch wenn der Patient durch Komorbiditäten keiner Operation unterzogen werden kann, spricht dies gegen eine Leberteilresektion.

Patienten, die an einem hepatozellulären Karzinom mit vorhandener Leberzirrhose erkrankt sind, sollte eine Vorstellung in einem hierfür vorgesehenen Zentrum und ggf. eine Lebertransplantation ermöglicht werden, sofern die Mailand-Kriterien erfüllt sind. Die Transplantation kommt vornehmlich für HCC-Erkrankte im Stadium A der BCLC-Klassifikation in Frage. Jedoch kann in einzelnen Fällen eine Lebertransplantation stattfinden, trotz dass der Tumor die Mailand-Kriterien nicht vollständig erfüllt. Wenn eine längere Wartezeit zu erahnen ist oder auch zum Downstaging kann ein ablatives Verfahren oder eine Resektion vorgenommen werden. Das Lebertransplantationszentrum hält sich hierbei an die Richtlinien der Bundesärztekammer. Bei den Stadien A4 und B der BCLC-Klassifikation wird für jeden Patienten separat entschieden, ob eine Resektion oder Radiofrequenzablation als geeignete Therapie gewählt wird. Die Leberfunktion sollte hierbei entsprechend dafür geeignet sein und eine evtl. vorhandene portale Hypertension einen mäßiggradigen Zustand nicht überschritten haben. Bei Tumoren größer als 5cm sollte eine portale Hypertension nicht vorhanden sein.

Liegt das BCLC-C-Stadium vor, so kann keine Transplantation mehr durchgeführt werden. Hier sollte systemisch mit Sorafenib behandelt werden. Allerdings nur sofern sich die Leberzirrhose noch im Child-Pugh-Stadium A befindet, da ab einem Child-Pugh-Stadium B kein lebensverlängernder Effekt nachweisbar ist. Der Multikinase-Inhibitor Sorafenib kommt auch bei HCC-Patienten ohne Leberzirrhose zur Verwendung, deren Tumor mit einem ECOG-Status 0-2 und einer Lebenserwartung von mehr als drei Monaten nicht unter Kontrolle gebracht werden kann. In fortgeschrittenen Stadien wie ab dem BCLC-C-Stadium mit einer Child-Pugh-B-Leberzirrhose oder dem BCLC-D-Stadium werden symptomatisch-palliative Methoden angewandt.

2.5 Prävention

Bedingt durch die Risikofaktoren eines hepatozellulären Karzinoms bilden die Hepatitis B-Impfung und leitliniengerechten Therapien der Grunderkrankungen die Prävention. Besonders in Endemiegebieten wendet die HBV-Impfung eine Hepatitis B ab und senkt hierdurch die HCC-Inzidenz. Global werden 35-50% der HCC-Fälle durch eine materno-fetale HBV-Transmission intrauterin oder während der Geburt vermutet. Das vertikale Transmissionsrisiko wird durch Impfprogramme um 90% gesenkt. Die ständige Impfkommission des Robert Koch-Instituts empfiehlt in Deutschland eine Impfung für Kinder, Jugendliche und Risikogruppen. Bei der Behandlung der Grunderkrankungen gilt zu beachten, dass eine erfolgreiche HBV- und HCV-Therapie die Gefahr eines HCCs zwar senkt, jedoch nicht vollständig beseitigt. Unabhängig der Genese der bestehenden Lebererkrankung sollte eine strikte Alkoholkarenz eingehalten werden. Allgemein beeinträchtigt fortgesetzter Alkoholkonsum die Entwicklung chronischer Lebererkrankungen und steigert die HCC-Inzidenz. Des Weiteren ist die Aufnahme auf die Warteliste für eine Lebertransplantation erst nach sechsmonatiger Alkoholkarenz möglich.

Regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen in einem Abstand von sechs Monaten wird allen Patienten mit einer Leberzirrhose, chronischen Hepatitis B oder Fettleberhepatitis nahegelegt, falls sie für eine HCC-Therapie in Frage kommen. So profitieren Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh C nicht mehr von einer HCC-Früherkennung, da eine kompensierte Leberfunktion für die HCC-Therapie erforderlich ist. Es sei denn für den Patienten besteht die Möglichkeit einer Lebertransplantation, dann wird auch hier die regelmäßige Früherkennungsuntersuchung empfohlen. Die aktuelle EASL-EORTC-Leitlinie empfiehlt auch Patienten mit chronischer Hepatitis C bei fortgeschrittener Fibrose Früherkennungsuntersuchungen, da auch sie einer gesteigerten Wahrscheinlichkeit unterliegen, ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln. Bei Patienten ohne Leberzirrhose mit anderen chronischen Lebererkrankungen ist der Vorteil einer Früherkennung unklar. Allerdings findet hier in der Regel eine nicht-strukturierte Früherkennung statt. Der Früherkennungsuntersuchung dient die Leberultraschalluntersuchung. Sie kann durch zusätzliche AFP-Bestimmung erweitert, jedoch keinesfalls ersetzt werden. [1]

2.6 Gene

Das hepatozelluläre Karzinom stellt ein komplexes Krankheitsbild dar, an dem immunologische und metabolische Prozesse einen bedeutenden Beitrag leisten. Außerdem sind Regulatoren der Proliferation, Differenzierung, Apoptose und Erbgut-Stabilisierung an der Tumorentwicklung beteiligt. Genetische Varianten können die Expression daran beteiligter Enzyme verändern und dadurch das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms begünstigen.

2.6.1 GRP78

Das Glukose-regulierte Protein 78 gehört zur Familie der Hitzeschockproteine 70, welche ubiquitär exprimiert werden und ist ein wichtiger Bestandteil des endoplasmatischen Retikulums. [7] Die Molekülmasse beträgt 78 kDa und sein zugehöriges Gen befindet sich auf dem langen Arm von Chromosom 9 (9q33-34.1). [8], [9] Das endoplasmatische Retikulum-Chaperon ist an einer Vielzahl von zellulären Prozessen beteiligt. Es dient u.a. der Translokation neu synthetisierter Polypeptide durch die ER-Membran, erleichtert die Faltung und den Aufbau von Proteinen und unterstützt die Aufdeckung fehlgefalteter Proteine für den ER-assoziierten Abbau. Darüber hinaus bildet es einen Teil der intrazellulären Calciumionen-Homöostase, hemmt die Apoptose und fördert die Invasion und Metastasierung von HCC-Zellen in vitro. [10] Sobald sich ungefaltete Proteine im endoplasmatischen Retikulum ansammeln (ER-Stress), wird eine komplexe Signaltransduktionskaskade in Gang gesetzt. Hierbei werden ER-Chaperone wie das GRP78 induziert, welches die Faltung ungefalteter Proteine anregt. Dieser Vorgang wird als Unfolded Proteine Response bezeichnet. Des Weiteren wird die Proteinsynthese gehemmt, der ER-assoziierte Abbau ungefalteter Proteine gefördert und ggf. die Apoptose ausgelöst. [11] Außerdem wird die Überexpression des auch als HSPA5 bekannten Proteins durch Glukosemangel, Störung der Calciumionenhomöostase, niedrigen pH-Wert und Hypoxie aktiviert. [12], [7] So gilt die oft saure, hypoxische und nährstoffarme Umgebung von Tumoren als UPR-Aktivator und möglicher Grund für die erhöhte Expression von GRP78 auf der Zelloberfläche vieler Tumorarten. [10] Auch Hepatitis B bedingt wie andere Viren den Stress des endoplasmatischen Retikulums durch eine Häufung ungefalteter oder fehlgefalteter Proteine im endoplasmatischen Retikulum. [12], [13]

Als nicht-proteinkodierendes SNP ist der Mechanismus von rs430397 zur Tumorentwicklung allerdings noch unklar. Mit seiner Lage innerhalb des fünften Introns des GRP78-Gens könnte es jedoch zu einer Veränderung des Spleißens der Prä-mRNA führen, da sich in den Introns Stellen für eine Spleißverstärkung als auch -stilllegung befinden. [14], [15] Winder et al. (2011) [16] stellten eine höhere RNA- und Proteinexpression von GRP78 bei AA-homozygoten Trägern fest als bei GG-homozygoten Trägern. Mit seiner Schlüsselrolle bei der Reaktion auf ER-Stress und der möglichen Modifikation des Prä-mRNA-Spleißens durch seinen Polymorphismus rs430397 G/A besteht die Möglichkeit, dass dieses SNP von GRP78 einen Einfluss auf das HCC-Erkrankungsrisiko haben könnte.

2.6.2 IL-10

Interleukin 10 ist ein entzündungshemmendes Th2-Zytokin aus 160 Aminosäuren und mit einer Molekülmasse von 36kDa. [17], [18] Es ist kein zelltyp-spezifisches Zytokin, sondern wird von vielen Immunzellen wie v.a. Makrophagen, aber auch Th1- und Th2-Lymphozyten, dendritischen Zellen, zytotoxischen T-Zellen, B-Lymphozyten, Monozyten und Mastzellen gebildet. [19] Durch seine immunsuppressive Wirkung ist es für die Prävention von Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen essentiell. Dabei spielen besonders seine hemmenden Wirkungen auf die Produktion von IL-1, TNF α

oder IL-6 eine Rolle. Es besitzt jedoch auch proinflammatorische Aktivitäten, indem es u.a. die IFN γ -Produktion in CD8-positiven T-Zellen stimuliert. Außerdem gilt es als starker Wachstums- und Differenzierungsfaktor für B-Zellen, Mastzellen und Thymozyten. Von vielen Faktoren abhängig kann IL-10 so sehr unterschiedliche Reaktionen hervorrufen: entzündungshemmende Wirkungen oder intensivierte Immunreaktionen. [18], [20], [21] Zudem hemmt IL-10 die Tumorkarzinogenese, Angiogenese und Metastasierung mehrerer Tumoren bei Mäusen. [22] Die Expression von Interleukin 10 hängt auch von Einzelnukleotidpolymorphismen in der Promoterregion wie -819 T/C ab. So zeigte sich der Genotyp -819TT bei Patienten mit Dickdarmkrebs mit einem niedrigeren IL-10-Spiegel assoziiert. [19] Das Interleukin-Gen liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 1 (1q31-32). [23] Da Interleukin 10 für die Immunregulation sehr wichtig zu sein scheint und auch speziell bei der Tumorentwicklung eine tragende Funktion hat, könnte der -819T/C-Polymorphismus eine Wirkung auf die Wahrscheinlichkeit einer HCC-Erkrankung ausüben.

2.6.3 IL-28B

IL-28B gehört mit IL-28A und IL-29 zu den Typ3-Interferonen und befindet sich auf der gemeinsamen Chromosomenregion 19q13. Strukturell ähnelt es der IL-10-Familie allerdings mehr als den Typ1-Interferonen. [24], [25] IL-28B, auch IFN- λ 3 genannt, wird vorwiegend von Immunzellen produziert und bindet an INFLR, einen heterodimeren Rezeptor. Er besteht aus IL10R β - und INFLR1-Untereinheiten. Während INFLR1 Typ3-Interferon-spezifisch ist, binden an IL10R β auch die anderen Zytokine der IL-10-Familie. [26], [27] Bei der Bekämpfung von Virusinfektionen reguliert IL-28B die Th1-Antwort hoch und die Th2-Antwort herunter. [28] Die Expression von IFN- λ 3 wird durch ähnliche Faktoren stimuliert wie IFN- α und - β . Nachdem spezifische Mustererkennungsrezeptoren (PRRs) Pathogen-assoziierte Molekülmuster wie u.a. von Viren erkannt haben, wird die Expression induziert und hierdurch z.B. der JAK-STAT-Signalweg aktiviert. Während in Gegenwart von IL-10 die IFN- λ -Aktivität gehemmt wird, wird sie durch IL-22 verstärkt. [27] Der rs12979860CC-Genotyp ist mit Leberentzündung, Leberfibrose und einer schnellen Fibroseprogressionsrate verbunden und so stellt sich die Frage inwieweit es mit dem hepatozellulären Karzinom assoziiert ist. [26]

2.6.4 MBL2

Mannose-bindendes Lektin gehört mit seinen 248 Aminosäuren und 24kDa zu den Akute-Phase-Proteinen. Als wichtiger Part des angeborenen Immunsystems aktiviert es den dritten Weg des Komplementsystems: den Lektin-Komplementweg. [29] Strukturell und funktionell dem Komplementfaktor C1q ähnlich, opsoniert es Mannose- und N-Acetylglucosaminreiche Mikroorganismen und regt so Makrophagen und das Komplementsystem an. [29], [30] Analog dem klassischen Weg des Komplementsystem, bei dem sich C1r und C1s mit C1q verbinden, sind hier MBL-assoziierte Serinproteasen beteiligt, die sich mit MBL verbinden um einen Komplex zu entwickeln. [29] Durch seine mögliche Mitwirkung von MBL bei der Regulierung der Fertigung von

entzündungsfördernden Zytokinen wie $\text{TNF}\alpha$, IL-6 und IL-1 β durch Monozyten um auf mikrobielle Infektionen zu reagieren, kann es das Fortschreiten einer Entzündung beeinflussen. [31] Die MBL-Synthese nimmt durch Glukokortikoide ab und wird durch eine Infektion oder chirurgisches Trauma auf das bis zu dreifache hochreguliert. [29] Das menschliche MBL wird durch MBL2 auf dem langen Arm von Chromosom 10 bei 10q11.2-21 kodiert. [32] Es besteht ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen MBL-Serumspiegel und Polymorphismen in der kodierenden Region von Exon1 und dem Promotor des MBL-Gens, wie dem rs7096206C/G-Polymorphismus an Position -221, wodurch eine Infektanfälligkeit erhöht wird. [29], [30], [33] Mit seiner Beteiligung an Entzündungsprozessen könnte dieser Polymorphismus das hepatozelluläre Karzinom begünstigen.

2.6.5 MTHFR

Die Methylentetrahydrofolat-Reduktase ist ein entscheidender Regulator im Folatstoffwechsel und katalysiert 5,10-Methylentetrahydrofolat zu 5-Methyltetrahydrofolat, einem Kosubstrat für die Remethylierung von Homocystein zu Methionin, welches wiederum der Vorläufer von S-Adenosylmethionin ist. [34] SAM gehört zu den wichtigsten Methylgruppelieferanten bei Synthesereaktionen im Stoffwechsel, wie u.a. bei der Methylierung von Basen in der DNA und senkt das Risiko von Fettleber, Leberzirrhose und Leberzellkrebs. [35], [36] Die Methylierung von Cytosin trägt zur Strukturstabilisierung von Chromatin, einer herabgesetzten Anfälligkeit für DNA-Schäden und der Modifikation der Genexpression bei. [37] Das MTHFR-Gen liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p36.3) und kodiert für das Protein mit 656 Aminosäuren und einer vorhergesagten Molekülmasse von 74,5 kDa. [35], [38] Dabei wird MTHFR von einer Vielzahl von Zellen produziert. [39] MTHFR C677T gehört zu den zwei Hauptpolymorphismen des MTHFR-Gens und führt zu einer Alanin-Valin-Substitution, wodurch eine thermolabile Methylentetrahydrofolat-Reduktase entsteht. Die Enzymaktivität beträgt bei TT-Homozygoten nur noch 30% und bei den CT-Heterozygoten 65% im Vergleich zu den CC-Homozygoten und hemmt hierdurch die DNA-Reparatur – die Prävalenz von Tumoren steigt. [34], [40] Durch seine herausragende Rolle im Metabolismus von Folsäure und der Bedeutung für den DNA-Stoffwechsel könnte der C677T-Polymorphismus zur HCC-Erkrankung beitragen.

2.6.6 PNPLA3

PNPLA3 (patatinähnliche Phospholipasedomäne-enthaltendes Protein), auch Adiponutrin oder Calcium-unabhängiges Phospholipase-A2-Epsilon genannt, wird von seinem zugehörigen PNPLA3-Gen auf dem langen Arm (q) des Chromosoms 22 an Position 13.31 kodiert (22q13.31). [41]–[43] Es wird mit einer Molekülmasse von 52,8 kDa aus 481 Aminosäuren in einer Vielzahl von Geweben wie Leber, Retina, Niere, Haut oder Fettgewebe gebildet. [42]–[44] PNPLA3 findet sich hauptsächlich in der Membran von Lipidtröpfchen und

endoplasmatischem Retikulum. [45] In der Leber wird es von den Ito-Zellen mehr als zweifach so viel gebildet wie von den Hepatozyten. Dabei fördert PNPLA3 die extrazelluläre Freisetzung von Retinol aus den Ito-Zellen, welche mit der profibrotischen Aktivierung der Ito-Zellen verbunden ist. [44] Als multifunktionales Enzym spielt es mit seiner Triglyceridhydrolyse- und Diacylglycerol-O-Acyltransferaseaktivität eine wichtige Rolle im Lipidstoffwechsel von Leber- und Fettgewebe. [43], [46] Seine Expression spricht bedarfsgerecht auf akute Stoffwechselveränderungen an und wird durch Insulin und besonders Glucose hoch- und in menschlichen Ito-Zellen durch intrazelluläre Retinolspiegel herunterreguliert. [42], [44] Der rs738409C/G-Polymorphismus führt zu einer Substitution der Aminosäure Isoleucin gegen Methionin an Position 148, was über einen veränderten Zugang zum aktiven Zentrum möglicherweise zu einem Funktionsverlust führen kann. [45] So wurde in Studien eine Assoziation zwischen dem SNP und NAFLD und alkoholischer Leberzirrhose gezeigt. [47], [48] Darüber hinaus wird der Polymorphismus mit einer erhöhten Expression und Freisetzung von profibrogenen und proinflammatorischen Zytokinen wie RANTES, MCP-1, IL-8, GM-CSF in Verbindung gebracht, was eine mögliche Erklärung für das höhere Progressionsrisiko und die Leberschädigung sein könnte. [41] So zeigen sich vielfältige Andeutungen, dass ein Zusammenhang zwischen rs738409C/G und der Leberkarzinogenese bestehen könnte.

2.6.7 STAT3

Der Signalwandler und Aktivator der Transkription 3, ursprünglich als Akute-Phase-Reaktions-Faktor (APRF) identifiziert, steuert wichtige zelluläre Prozesse wie Proliferation, Differenzierung oder Apoptose und ist ein Schlüsselmolekül des Janus-Kinase-STAT-Signalweges. [49]–[51] Das dazugehörige und auf dem langen Arm von Chromosom 17 (17q21) lokalisierte Gen kodiert für ein Protein mit 770 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 92 kDa. [52] Als Transkriptionsfaktor leitet es Signale durch das Zytoplasma und bindet an spezifische Regionen in der DNA, wodurch es die Transkription von Genen aktivieren oder deaktivieren kann. Als Onkogen verstärkt es bei fortdauernder Erhöhung die Proliferation, Überleben, Angiogenese und Metastasierung bei gleichzeitiger Hemmung der Antitumorimmunität und ist in menschlichen HCC-Zellen konstitutiv aktiviert. [53],[54] Durch diese unkontrollierte Teilung und gehinderte Apoptose, kann überaktives STAT3 zur Karzinogenese beitragen. Außerdem kann vermehrtes STAT3 entzündungsfördernd zu gewichtigen Risikofaktoren des hepatozellulären Karzinoms wie fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose führen. [51] Des Weiteren ist STAT3 für die Differenzierung von Th17-T-Helfer-Zellen substanziell und spielt somit auch bei Autoimmunerkrankungen eine Rolle. [55] STAT3 kann durch das X-Protein von HBV aktiviert werden, welches an den HBV-Enhancer 1 binden kann und so die Genexpression aktivieren kann. [56] Daneben kann es durch eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren und Zytokinen wie u.a. IL-6, TNF, EGF-Familienmitgliedern oder HGF aktiviert werden. [57] Beispielsweise wird IL-6 in der

Tumormikroumgebung wie bei HCC erhöht produziert und aktiviert über den JAK-STAT-Signalweg STAT3. [58] [57] Östrogen wiederum kann die STAT3-Funktion hemmen und spielt eine wichtige Rolle bei der Signalübertragung durch NF- κ B, dessen Signalweg und der STAT3-Prozess zusammenhängen. Dies könnte eine mögliche Erklärung für die unterschiedliche Anfälligkeit für HCC bei Männern und Frauen sein. [59] Der Polymorphismus rs1053004 befindet sich in der 3'-UTR von STAT3 und könnte über für die Transkription regulatorische Elemente in diesem Bereich funktionell für die Leberkarzinogenese bedeutend sein, wobei der Mechanismus hierzu noch unbekannt ist. [54], [59]

2.6.8 TNF α

TNF α gehört zur Gruppe der Tumornekrosefaktoren und wirkt als eines der bedeutendsten Zytokine an der Auslösung der Akutephasereaktion, Apoptose, gezielten Entzündung und Tumorlyse mit. [60] Sein Gen auf Chromosom 6p21.3 kodiert für ein Protein mit 157 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 25,6kDa in membrangebundener Form. [60], [61] Mittels TACE wird die membrangebundene Form von TNF α in seine lösliche Form umgewandelt. Produziert wird es in erster Linie von Makrophagen, geringfügig jedoch auch von anderen Zellen, und bindet an seine Rezeptoren TNFR1 und TNFR2. [60] Als proinflammatorisches Zytokin spielt es als Vermittler für den Schutz vor Infektionen eine wichtige Rolle und verursacht die Tumorzellnekrose und Apoptose. [60], [62] Des Weiteren agiert es als endogenes Pyrogen und stimuliert die Produktion anderer entzündlicher Zytokine. [60] Allerdings kann es als wichtiger Karzinogeneserisikofaktor die Tumorentwicklung und -ausbreitung auch fördern, wenn es von Tumoren und tumorassoziierten Makrophagen oder Stromazellen produziert wird. [60], [62], [63] So kann es einerseits zur DNA-Schädigung und dem verbesserten Wachstum von Tumorzellen beitragen, andererseits aber auch Tumorzellen durch CD8- und NK-Zellen abtöten. [63] TNF α -308G/A gehört zu den am gründlichsten untersuchten SNPs in der Promotorregion des TNF α -Gens. Es wird angenommen, dass die Substitution von Guanin durch Adenin die TNF α -Produktion beeinflusst, indem es die Transkription des Gens erhöht. [61] Durch seine bedeutende Rolle im Tumorgeschehen ist es möglich, dass dieser Einzelnukleotidpolymorphismus die Entwicklung von hepatozellulärem Krebs begünstigt.

4 Metaanalyse: Material und Methodik

4.1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Regulatorische Proteine der Genexpression und der Zellentwicklung erwecken den Eindruck, eine bedeutende Rolle bei der Leberkarzinogenese zu spielen. Besonderes Interesse erregen hierbei GRP78, IL-10, IL-28B, MBL2, MTHFR, PNPLA3, STAT3 und TNF α , auf deren Genabschnitten unterschiedliche Einzelnukleotidpolymorphismen ermittelt wurden.

Eine große Anzahl von Studien überprüfte den Zusammenhang zwischen diesen Polymorphismen und dem hepatozellulären Karzinom mit unterschiedlichen, teils widersprüchlichen Resultaten. Hierfür können verschiedene Gründe verantwortlich sein. Die Diskrepanz der Teilnehmeranzahl oder auch bezüglich ihrer Vorerkrankungen, welche selbst einen Risikofaktor für das HCC darstellen, kann eine Ursache sein. Außerdem können ethnische und altersbezogene Merkmale der Probanden eine Rolle spielen. Zusätzlich kann es daran liegen, dass nicht bei allen Studien das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllt ist.

Um folglich einen möglichen Zusammenhang zwischen den jeweiligen Polymorphismen und dem primären Leberzellkrebs festzustellen, wäre es sinnvoll sämtliche Studien in einer Metaanalyse zusammenzufassen. Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen könnte auf eventuell vorliegende Besonderheiten eingegangen werden. Ziel dieser Arbeit ist es, alle veröffentlichten Studien, die den Einfluss dieser Polymorphismen auf das hepatozelluläre Karzinom behandeln, zu erfassen und in einer Metaanalyse zu vereinigen.

4.2 Datensuche

Zur ersten Orientierung wurde zunächst der Suchbegriff „hcc polymorphism“ in der Literaturlatenbank Pubmed eingegeben. Hierbei wurden 1.611 Ergebnisse angezeigt, welche nach ihrem untersuchten SNP sortiert worden sind. Hierdurch konnte geklärt werden, zu welchen Einzelnukleotid-Polymorphismen genügend Studien bestehen und neue Erkenntnisse erlangt werden könnten. Danach wurde systematisch nach Artikeln gesucht, welche der Auswirkung auf die Krankheitsentstehung durch die ausgewählten Polymorphismen nachgehen. Hierfür wurden die Kombinationen aus „polymorphism“, „hcc“, „hepatocellular carcinoma“, Gen-Bezeichnung und Referenz-SNP-ID-Nummer verwendet. Darüber hinaus wurden noch die in den Artikeln aufgelisteten Referenzen manuell nach passenden Studien

durchsucht. Insgesamt wurden alle Arbeiten von 1988 bis einschließlich März 2019 begutachtet. Die letzte Aktualisierung erfolgte am 18. März 2019.

Zunächst wurden hierdurch insgesamt 315 Veröffentlichungen erfasst, vollständig gelesen, kritisch bewertet und bei Erfüllung der Einschlusskriterien die Daten erhoben. Befassten sich die Autoren einer Studie mit mehreren Einzelnukleotid-Polymorphismen und deren Auswirkung auf die Prävalenz des hepatozellulären Karzinoms, wurden diese Ergebnisse in der vorliegenden Metaanalyse als voneinander unabhängige Studien gewertet. Als Beispiel seien Aroucha et al. (2016) [64] genannt, die sowohl den Einfluss von IL-10 -819 T/C als auch von TNF- α -308 G/A auf HCC analysiert haben. So wurden Studien auch unabhängig voneinander betrachtet, wenn sie zwei je komplett voneinander getrennte Fälle und Kontrollen untersuchten wie Yuan et al. (2007) [65], die jeweils eine asiatische als auch eine nicht-asiatische Fall- und Kontrollgruppe in ihrer Arbeit enthielten.

Voraussetzungen für einbezogene Studien war, dass es sich hierbei um Primärstudien handelte und ihre Daten im Fall-Kontroll-Design verfügbar waren. Des Weiteren mussten die Daten idealerweise im Volltext verfügbar sein. Wenn allerdings ausreichend Informationen im Abstract genannt waren, wurde die Studie trotz fehlenden Volltextes miteinbezogen. Falls eine Publikation über das Uninetzwerk nicht frei zugänglich war, die relevanten Daten zu dieser allerdings in einer frei zugänglichen Metaanalyse veröffentlicht waren, so wurde darauf verzichtet, die Primärquelle zu beschaffen. Die Genotypen-Verteilung in Fall- wie auch Kontrollgruppe war in allen Studien angegeben, außer bei Qiao et al. (2017) [66], Ibrahim et al. (2016) [67], Lee et al. (2013) [68], Liu et al. (2010) [69] und Trepo et al. (2012) [70] (PNPLA3, MTHFR, IL-28B). Hier wurde auf die lediglich angegebenen Odds Ratios und Konfidenzintervalle zurückgegriffen. Zusammenfassungen, Reviews und doppelte Veröffentlichungen wurden exkludiert sowie auch Arbeiten, die sich thematisch nicht mit der oben genannten Fragestellung befassten. Auch Studien, die nicht zwischen HCC und Leberzirrhose differenzierten, sondern sie in einer Gruppe zusammengefügt haben, konnten hier nicht verwendet werden. Darüber hinaus konnten Studien nicht verwendet werden, die sich bezüglich der Lebertumorart der Probanden ungenau äußerten. Analysen, die nicht in englischer Sprache verfasst worden sind, wurden ausgeschlossen. Handelte es sich nicht um menschliche Probanden, so wurden diese Arbeiten ebenfalls nicht berücksichtigt.

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien standen 112 Publikationen für die ausgewählten acht Polymorphismen zur Verfügung. Hieraus konnten 120 unabhängige Studien gebildet werden, da vier Analysen sich mit mehreren der hier untersuchten SNPs beschäftigten und weitere vier je zwei komplett voneinander getrennte Fall- und Kontrollgruppen untersuchten. Auf diese Weise entfallen drei Studien auf die Metaanalyse von GRP78 rs430397 G/A, sieben auf IL-10 -819 T/C, 21 auf IL-28B rs12979860 C/T und vier auf MBL2 -221 C/G. Die Analyse von MTHFR 677 C/T umfasst 19 Fall-Kontroll-Studien, während in der Untersuchung zu PNPLA3 148 C/G 29 Arbeiten und zu STAT3

rs1053004 T/C drei Arbeiten inbegriffen sind. Schließlich wurden für TNF- α -308 G/A 34 Publikationen herangezogen.

Aus den für die vorliegende Metaanalyse verwendeten Studien wurden die Informationen über Autor, Jahr der Veröffentlichung, Land, Ethnie der Probanden, Zahl der Studienteilnehmer in den Fall- und Kontrollgruppen, ihr mittleres Alter, Anteil der männlichen Teilnehmer und Verteilung der Genotypen erfasst. Darüber hinaus wurde notiert, ob das Hardy-Weinberg-Equilibrium in beiden Gruppen erfüllt war und bei fehlenden Angaben hierzu nach Möglichkeit über die Genotypenverteilung nachgeprüft.

4.3 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Computerprogramm StatsDirect Version 3.1.22. Existierten in den Arbeiten mehrere Untergruppen wie etwa Leberzirrhose-Patienten oder Hepatitis-B-Infizierte, so wurden diese zu einer Gruppe zusammengefasst. Anschließend wurden die Untergruppen, sofern die Daten in Fall- wie Kontrolluntergruppe dem Kriterium der Sensitivitätsanalyse entsprechend vorhanden waren, für Sensitivitätsanalysen verwendet. Die Werte werden dichotom dargestellt und die Ergebnisse der Odds Ratio mit dem dazugehörigen Konfidenzintervall von 95% in der Tabelle der verwendeten Publikationen aufgezeigt. Dabei wurde für jeden Polymorphismus das dominante und rezessive Modell analysiert. So wurden beim GRP78 rs430397 G/A Polymorphismus GG vs. GA+AA (dominantes Modell) und GG+GA vs. AA (rezessives Modell), beim IL-10 -819 T/C Polymorphismus TT vs. TC+CC (dominantes Modell) und TT+TC vs. CC (rezessives Modell) und beim IL-28B rs12979860 C/T Polymorphismus CC vs. CT+TT (dominantes Modell) und CC+CT vs. TT (rezessives Modell) untersucht. Das dominante Modell von MBL2 -221 C/G bezieht sich auf CC vs. CG+GG, während das rezessive Modell CC+CG vs. GG beinhaltet. Die Metaanalyse zum MTHFR 677 C/T Polymorphismus betrachtet CC vs. CT+TT (dominantes Modell) und CC+CT vs. TT (rezessives Modell), wohingegen für den PNPLA3 148 C/G Einzelnukleotidpolymorphismus CC vs. CG+GG (dominantes Modell) und CC+CG vs. GG (rezessives Modell) herangezogen wurden. Für das dominante Modell von STAT3 rs1053004 T/C SNP wurde TT vs. TC+CC analysiert und für das rezessive Modell TT+TC vs. CC. Zu guter Letzt wurden im Falle des TNF- α -308 G/A Polymorphismus GG vs. GA+AA (dominantes Modell) und GG+GA vs. AA (rezessives Modell) untersucht.

Die Auswertungen der Metaanalysen werden mittels Forest Plots veranschaulicht. Hierfür wurde das Fixed Effects-Modell angewendet, vorausgesetzt dass der p-Wert des Cochran's Q-Tests $>0,05$ war. Bei einem Ergebnis $<0,05$ des p-Wertes wurde das Random Effects-Modell eingesetzt. Zur Detektion eines eventuell vorhandenen Publikationsbias wurden zu allen Analysen Funnel Plots erstellt und der Egger-

Test angewandt. Befanden sich die Punkte auf dem Funnel Plots asymmetrisch verteilt und ergab der p-Wert des Egger-Tests einen Wert $<0,05$, so lieferte dies einen Hinweis auf einen Publikationsbias.

Darüber hinaus wurden Sensitivitätsanalysen angefertigt, sofern mindestens drei Studien hierfür inkludiert werden konnten. Die möglichen Kriterien für Sensitivitätsanalysen umfassten ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium, Ethnie kaukasisch, Ethnie asiatisch, Lebergrunderkrankungen wie Hepatitis B, Hepatitis C, Alkohol und Leberzirrhose. Die Kriterien mussten ausdrücklich angegeben sein. Des Weiteren wurde ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium in jeder Sensitivitätsanalyse vorausgesetzt.

5 Metaanalyse: Ergebnisse

5.1 GRP78 Polymorphismus

Zum GRP78 rs430297 G/A Polymorphismus konnten drei Studien mit insgesamt 1011 Fällen und 1046 Kontrollen aus drei verschiedenen Ländern gefunden werden. Eine Metaanalyse zu diesem Polymorphismus wurde nicht gefunden. Zwei der Studien haben asiatische Probanden untersucht, während Balasus et al. (2016) [71] in Italien kaukasische Studienteilnehmer analysierten. Der Ablauf der Literaturrecherche zum GRP78 rs430297 G/A SNP wird hier mittels Flow-Chart dargestellt (Abbildung 1) und Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der einzelnen Studien auf.

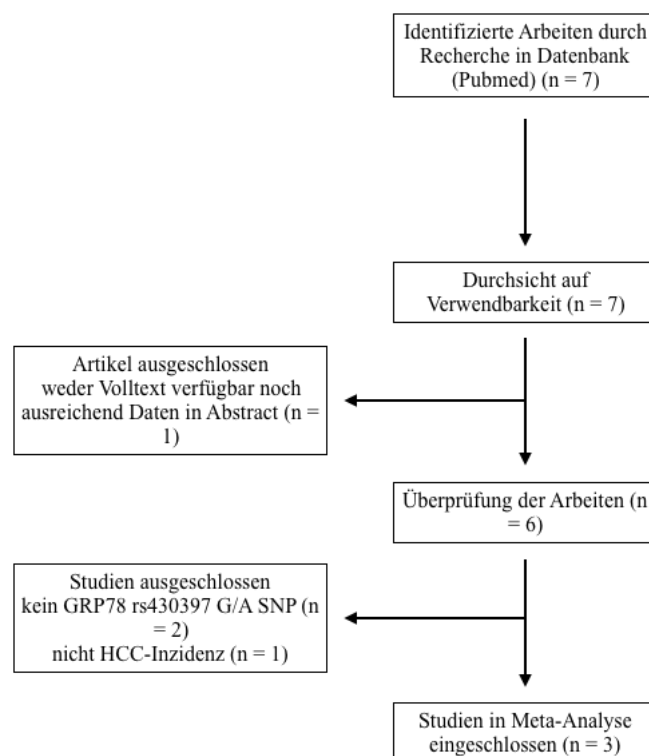


Abbildung 1: Flow-Chart zum GRP78 rs430397 G/A-Polymorphismus

Alle Studien erfolgten im Fall-Kontroll-Design. Die Zahl der Probanden unterscheidet sich zwischen den einzelnen Studien und reicht von 468 bis zu 1.115 Teilnehmern. Eine Studie wählte HCC-Patienten mit Hepatitis C als Fallgruppe. Indessen lagen den beiden anderen Studien unterschiedliche Ursachen der Lebererkrankung zugrunde. In den HCC-Gruppen variiert das mittlere Alter zwischen 48,9 Jahren und 70,2 Jahren und der Anteil der männlichen Probanden beträgt zwischen 58,2% und 68,7%. Die Kontrollgruppen wurden in zwei Studien durch gesunde Teilnehmer gestellt, wohingegen in der anderen Arbeit analog zur Fallgruppe Hepatitis-C-Infizierte als Kontrollgruppe fungierten. Das mittlere Alter

reicht in der Kontrollgruppe von 43 Jahren bis 57,7 Jahren. Männliche Teilnehmer machen hier einen Anteil von 49,3% bis 70,4% aus. Alle Publikationen erfüllten das Hardy-Weinberg-Equilibrium.

Tabelle 2: Charakteristika der Studien zum GRP78 rs430397 G/A-Polymorphismus F = Fälle, K = Kontrollen, SD = Standardabweichung, HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium, HBV = Hepatitis B, HCV = Hepatitis C

Autor	Jahr	n (F)	n (K)	Lebergrund- erkrankung (F)	evtl. vorhandene Lebergrund- erkrankung (K)	mittleres Alter & SD (F)	mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (F)	Anteil männlich (K)	Ethnie (Land der Studie, falls abweichend)	HWE
Balalus et al. [71]	2016	170	304	unterschiedlich (v.a. HCV)	gesund	70,2 ± 8,0	56,5 ± 8,1	58,2%	70,4%	kaukasisch	+
Tomoda et al. [72]	2012	265	203	Hepatitis C	Hepatitis C	68,4	57,7	68,7%	49,3%	japanisch	+
Zhu et al. [73]	2009	576	539	unterschiedlich (v.a. HBV)	gesund	48,9 ± 5,4	43 ± 4,8	59,7%	57,0%	chinesisch	+

Abbildung 2 zeigt die Metaanalyse zum dominanten Modell (GG vs. GA+AA) mittels Forest Plot auf. Hierfür wurde auf das Fixed Effects-Modell zurückgegriffen. Die Odds Ratio ergab einen Wert von 1,46 (95%-CI 1,20-1,78). Dieses Ergebnis weist somit eine statistische Signifikanz auf. Auch beim rezessiven Modell (GG+GA vs. AA) wurde die Odds Ratio über das Fixed Effects-Modell ermittelt und beträgt 2,06 (95%-CI 1,03-3,08) (Abbildung 3). Hier zeigt sich auch ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Ein Publikationsbias konnte mittels Funnel Plot oder Egger-Test nicht untersucht werden, da hierzu nicht genügend Studien vorlagen und das Statistikprogramm hierfür mindestens vier Studien benötigt. Bei der geringen Anzahl an vorhandenen Studien wurden ebenso keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

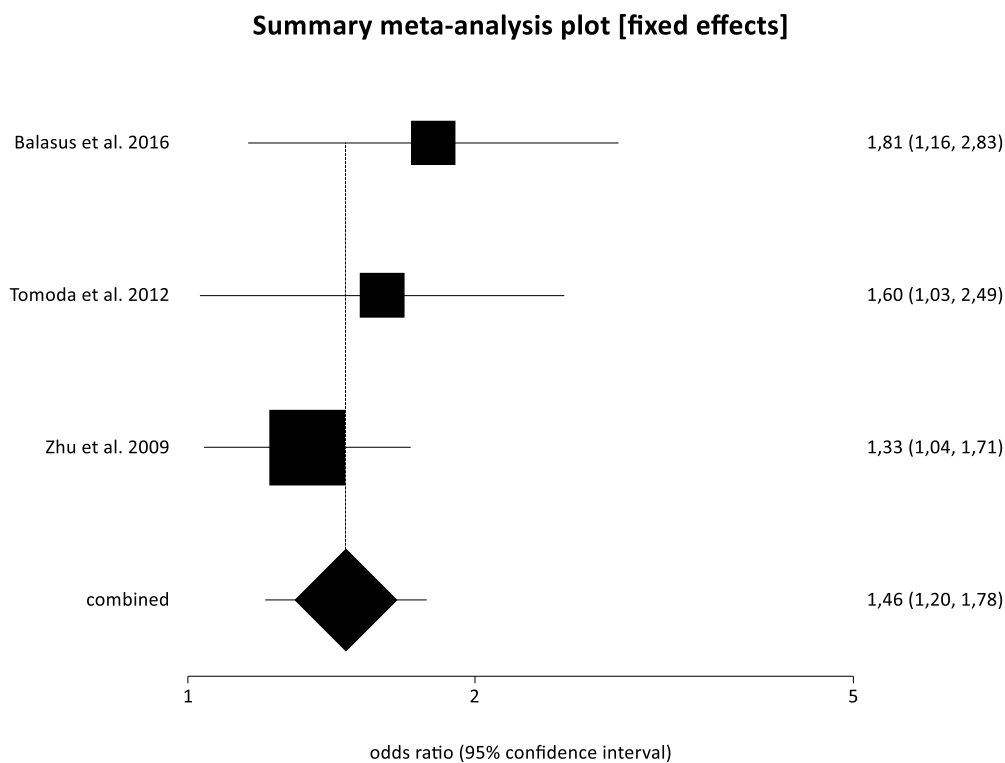


Abbildung 2: Forest Plot zum GRP78 rs430397 G/A-Polymorphismus (GG vs. GA+AA)

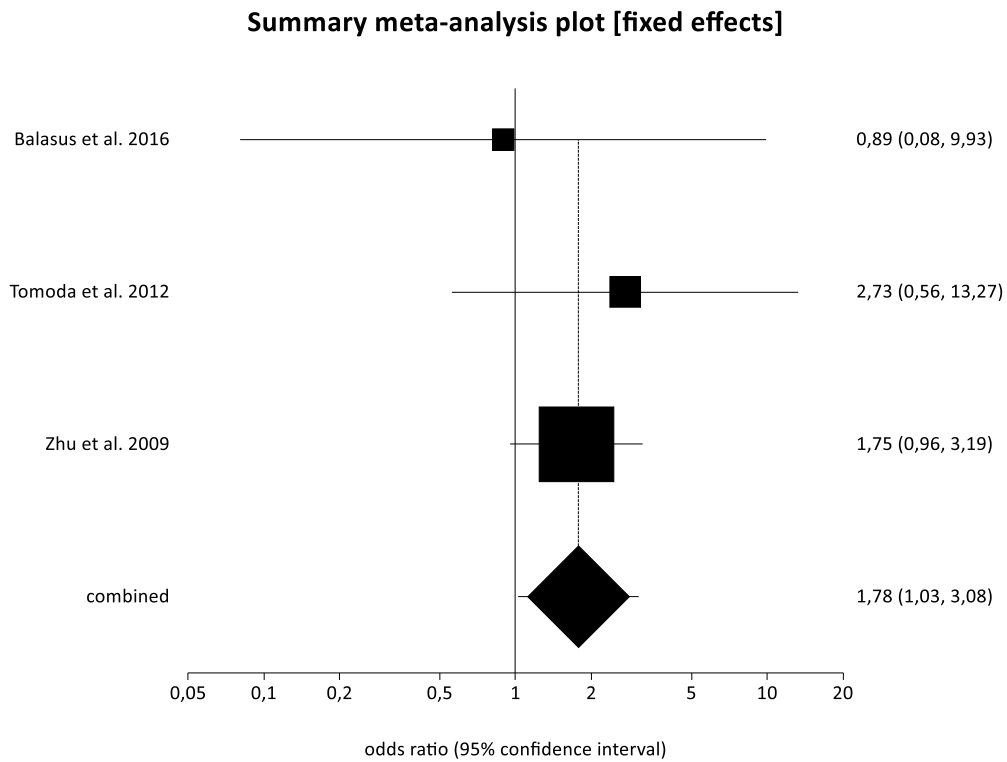


Abbildung 3: Forest Plot zum GRP78 rs430397 G/A-Polymorphismus (GG+GA vs. AA)

5.2 IL-10 Polymorphismus

902 HCC-Fälle und 1.846 Kontrollen aus vier verschiedenen Ländern konnten in sieben Studien ausfindig gemacht werden. Fünf der Studien untersuchten Probanden aus dem asiatischen Raum, während eine davon eine getrennte kaukasische Kontrollgruppe beinhaltete. Zwei Studien machten keine Angabe bezüglich der Ethnie. Der Ablauf der Literaturrecherche wird in einem Flussdiagramm demonstriert (Abbildung 4) und die Eigenschaften der einzelnen Studien in Tabelle 3 dargestellt.

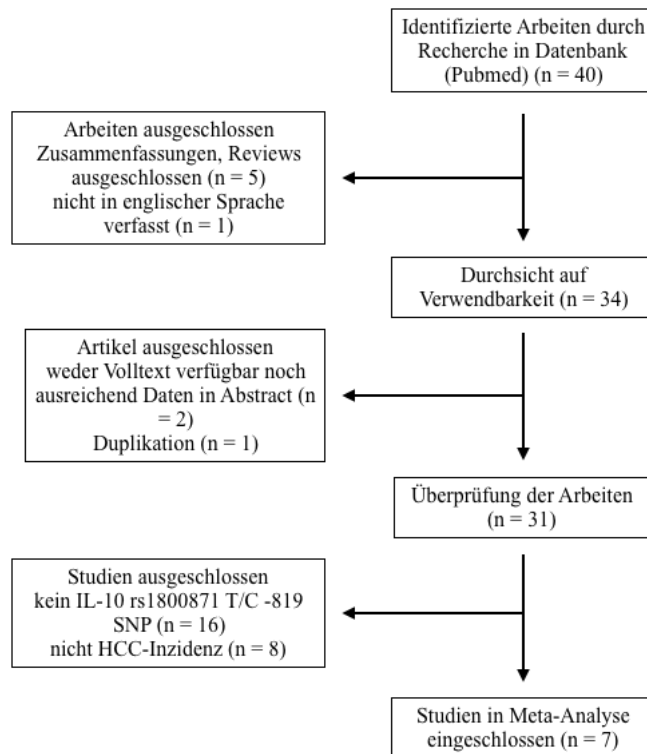


Abbildung 4: Flow-Chart zum IL-10 -819 T/C-Polymorphismus

Alle Publikationen weisen ein Fall-Kontroll-Design auf. Auf die einzelnen Modelle entfallen letztlich jeweils sechs Studien, da Li et al. (2011) [74] die Genotypen-Daten bezüglich TT+TC zusammengefasst haben und somit nur für das rezessive Modell verwendbar waren. Nieters et al. (2005) [75] wiederum kombinierten die Genotypen TC+CC und konnten hierdurch nur für das dominante Modell genutzt werden. Die Publikation mit den meisten Beteiligten umfasst 528 Personen, die geringste Teilnehmerzahl liegt bei 236. Das mittlere Alter der HCC-Fälle liegt zwischen 49,3 und 62,7 Jahren. Eine Studie machte hierzu keine Angaben. Bei den Kontrollen reicht das mittlere Alter von 36 bis 54,9 Jahren. Hier lieferten zwei Studien keine Angabe zum mittleren Alter und eine weitere gab lediglich an, dass das Alter der Kontrollprobanden mit einer Abweichung von ± 3 Jahren auf die Fallgruppe abgestimmt sei. Männliche Teilnehmer stellten bei den Fällen einen Anteil von 36,4% bis 95,8% und bei den Kontrollen von 41,2% bis 88%. In einer Studie ließen sich keine Angaben zur Geschlechterverteilung in der Kontrollgruppe ausfindig machen.

Aroucha et al. (2016) [64] verglichen Hepatitis-C-Infizierte HCC-Erkrankte mit Hepatitis-C-Infizierten ohne hepatozellulärem Karzinom. Drei weitere Arbeiten konzentrierten sich auf Leberzellkarzinom-Fälle, die auf Hepatitis B zurückzuführen waren und gesunden und Hepatitis-B-infizierten Probanden gegenübergestellt worden sind. Bei den übrigen drei Studien gab es unterschiedliche Genesefaktoren für das hepatozelluläre Karzinom und die Kontrollprobanden bestanden aus gesunden Probanden und HCC-freien Fällen mit unterschiedlichen Lebererkrankungen. Das Hardy-Weinberg-Equilibrium war außer bei Li et al. (2011) [74] und Heneghan et al. (2003) [76] in allen Studien erfüllt.

Tabelle 3: Charakteristika der Studien zum IL-10 -819 T/C-Polymorphismus F = Fälle, K = Kontrollen, SD = Standardabweichung, HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium, HBV = Hepatitis B, HCV = Hepatitis C, n.a. = nicht angegeben

Autor	Jahr	n (F)	n (K)	Lebergrund- erkrankung (F)	evtl. vorhandene Lebergrund- erkrankung (K)	mittleres Alter & SD (F)	mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (F)	Anteil männlich (K)	Ethnie (Land der Studie, falls abweichend)	HWE
Aroucha et al. [64]	2016	108	280	Hepatitis C	Hepatitis C	62,7 ± 8,7	54,9 ± 14,4	68,5%	45,0%	n.a. (Brasilien)	+
Peng et al. [77]	2016	173	182	Hepatitis B	gesund	56,3 ± 7,6	54,7 ± 8,1	36,4%	41,2%	n.a. (China)	+
Saxena et al. [78]	2014	59	331	Hepatitis B	unterschiedliche Stadien Hepatitis B + gesund	55,3 ± 12,7	36	94,9%	79,8%	indisch	+
Li et al. [74]	2011	166	362	unterschiedlich	gesund	n.a.	n.a.	95,8%	79,3%	chinesisch	-
Migita et al. [79]	2005	48	188	Hepatitis B	Hepatitis B	62,5 ± 8,9	51,5 ± 15,6	81,3%	67,6	japanisch	+
Nieters et al. [75]	2005	250	250	unterschiedlich	unterschiedlich, ohne Leberzirrhose	49,3 ± 9,6	n.a., abgestimmt auf Fallgruppe ±3 Jahre	88,0%	88,0%	chinesisch	+
Heneghan et al. [76]	2003	98	253	unterschiedlich (v.a. HBV)	HBV + gesund (teilweise auf F abgestimmt bzgl. Alter und Geschlecht)	55	n.a.	92,9%	n.a.	chinesisch + Teil der Kontroll- gruppe kaukasisch	-

Abbildung 5 veranschaulicht die Metaanalyse zum SNP von IL-10 -819 T/C im dominanten Modell (TT vs. TC+CC). Abbildung 6 zeigt das Ergebnis für das rezessive Modell auf (TT+TC vs. CC). Beide Modelle bedienen sich hierbei eines Forest Plot. Unter Verwendung des Fixed effects-Modells sowohl beim dominanten als auch rezessiven Modell ergibt sich ein Wert für die Odds Ratio von 0,91 (95%-CI 0,74-1,11) in der dominanten Ausführung und eine Odds Ratio von 0,91 (95%-CI 0,71-1,18) in der rezessiven. Die Ergebnisse sind somit beide nicht statistisch signifikant.

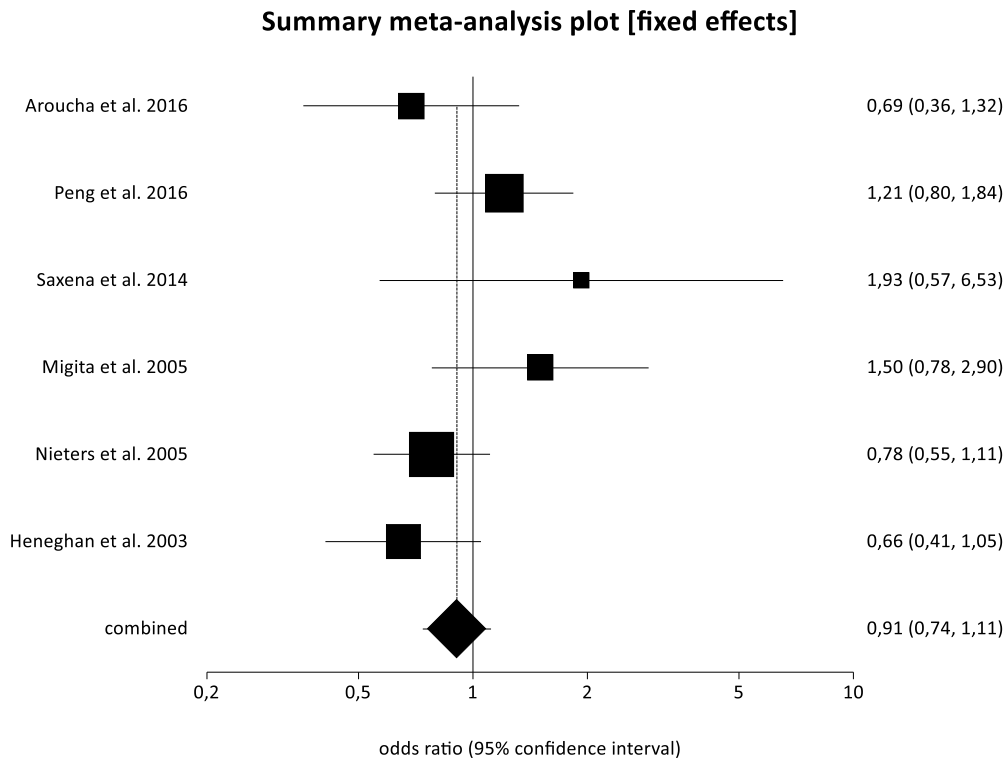


Abbildung 5: Forest Plot zum IL-10 -819 T/C Polymorphismus (TT vs. TC+CC)

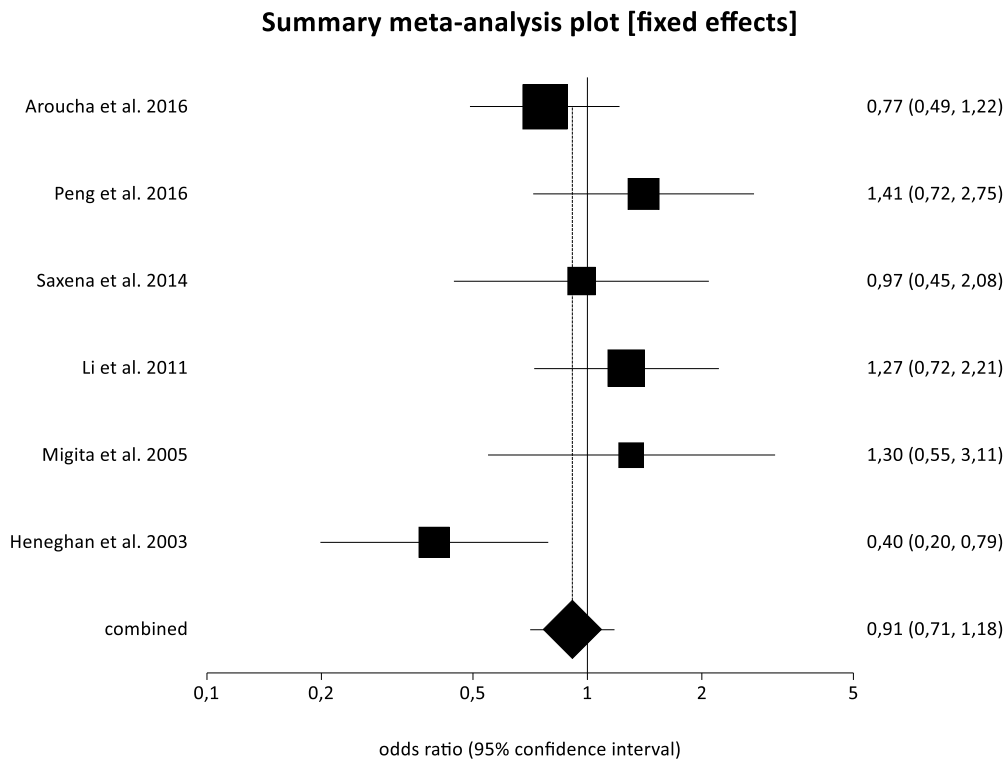


Abbildung 6: Forest Plot zum IL-10 -819 T/C Polymorphismus (TT+TC vs. CC)

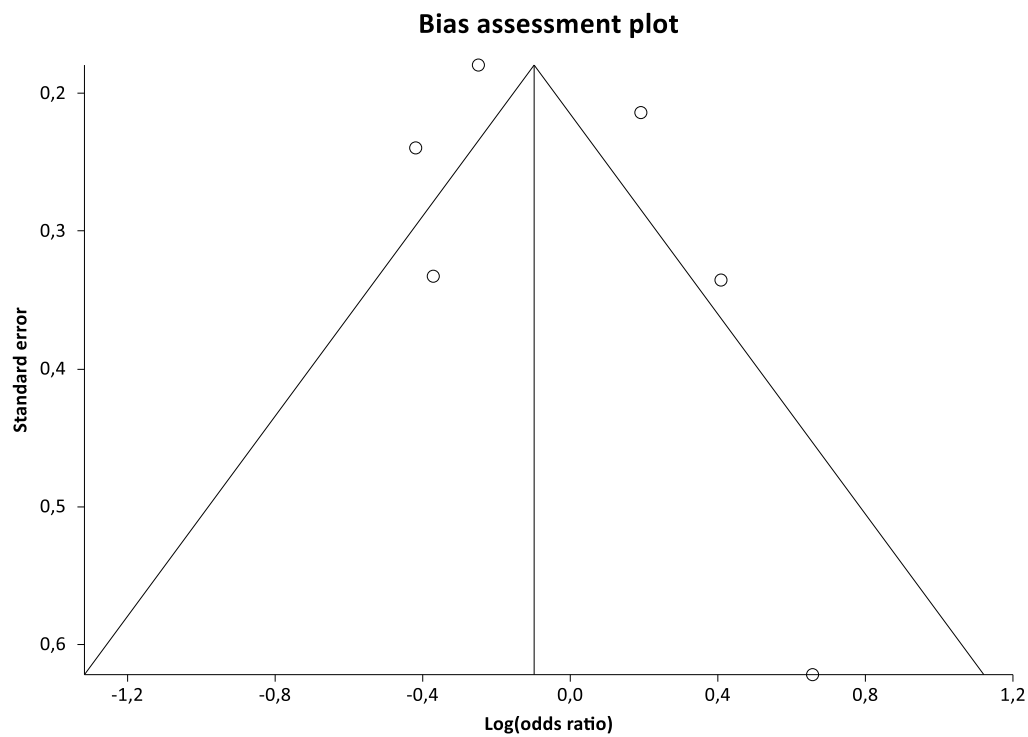


Abbildung 7: Funnel Plot zum IL-10 -819 T/C Polymorphismus (TT vs. TC+CC)

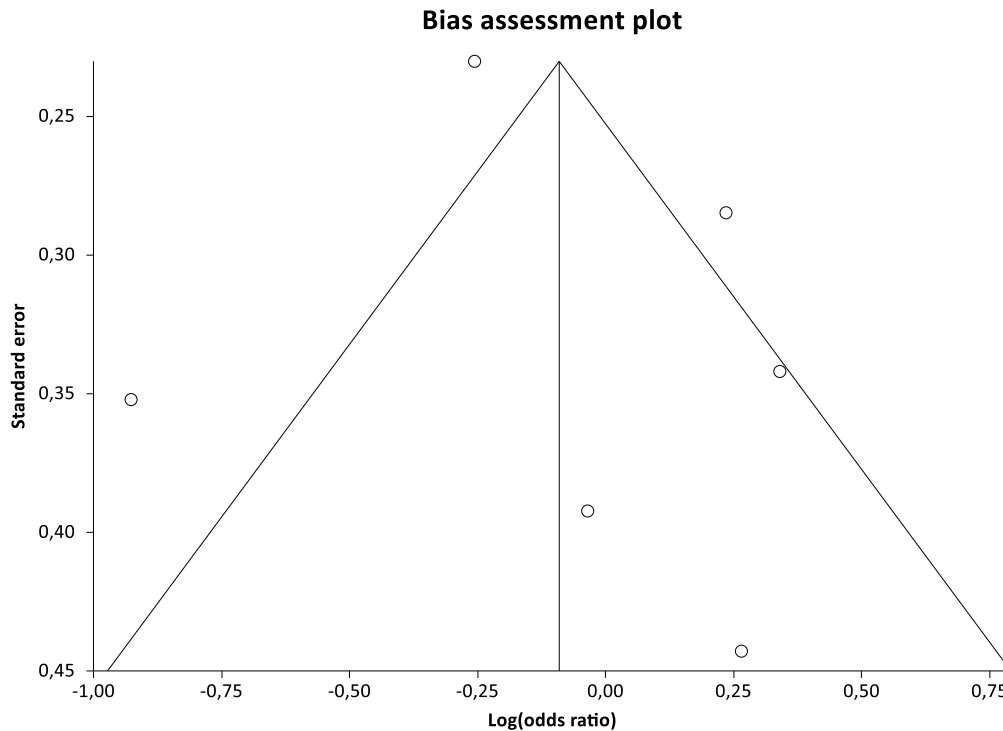


Abbildung 8: Funnel Plot zum IL-10 -819 T/C Polymorphismus (TT+TC vs. CC)

Zur Beurteilung eines möglicherweise vorhandenen Publikationsbias erfolgte die Erstellung zweier Funnel Plots, welche zu den beiden Analysen eine relativ symmetrische Verteilung aufzeigen (Abbildung 7 und Abbildung 8). Der Egger-Test ergab für das dominante Modell einen p-Wert von 0,38 und für das rezessive Modell einen p-Wert von 0,77. Das Vorliegen eines Publikationsbias ist somit unwahrscheinlich.

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse zu Studien durchgeführt, bei denen das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllt worden ist (s. Anhang Abbildung 37 und Abbildung 38). Im dominanten Modell ergab diese eine Odds Ratio von 0,98 (95%-CI 0,78-1,23), im rezessiven Modell eine Odds Ratio von 0,98 (95%-CI 0,72-1,34). Somit liegt bei beiden Analysen weiterhin kein statistisch signifikantes Ergebnis vor und der Ausschluss von Li et al. (2011) [74] und Heneghan et al. (2003) [76] hat keinen Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse.

Auch eine Sensitivitätsanalyse zur asiatischen Ethnie mit gleichzeitig erfülltem HWE im dominanten Modell ergab mit einer Odds Ratio von 0,95 (95%-CI 0,70-1,28) kein statistisch signifikantes Ergebnis (s. Anhang Abbildung 39). Dies zeigt, dass auch die asiatische Ethnie keine Einwirkung auf das Ergebnis der Metaanalyse hat. Da Nieters et al. (2005) [75] nur die Genotypenverteilung für TC+CC zusammengefasst angaben, existierten nur zwei Studien im rezessiven Modell für eine die asiatische Ethnie betreffende Sensitivitätsanalyse. Folglich wurde hier zum rezessiven Modell keine Sensitivitätsanalyse erstellt.

5.3 IL-28B Polymorphismus

Die Metaanalyse von IL-28B rs12979860 C/T umfasst 20 Studien mit 3.136 Fällen und 6.466 Kontrollen, wobei in der Studie von Ibrahim et al. (2016) [67] die Angaben zu den Fall- und Kontrollzahlen fehlen und nur die Odds Ratio entnommen werden konnte. Autoren aus elf verschiedenen Ländern lieferten Daten zu diesem Polymorphismus. De la Fuente et al. (2017) [80] untersuchten sowohl eine Hepatitis-C-infizierte Fall- und Kontrollgruppe als auch eine Fall- und Kontrollgruppe, deren Leberzellkarzinom bzw. Leberzirrhose ohne HCC auf Alkoholkonsum zurückzuführen war. So konnten die Kohorten nach ihrer Genese der Lebererkrankung in zwei voneinander unabhängige Studien aufgeteilt werden. In zehn Studien wurden kaukasische Teilnehmer untersucht, in sechs weiteren asiatische und in den übrigen fünf wurde die Ethnie nicht benannt. Im Flow-Chart (Abbildung 9) wird der Vorgang bei der Literaturrecherche demonstriert und Tabelle 4 zeigt die Eigenschaften der einzelnen Studien auf.

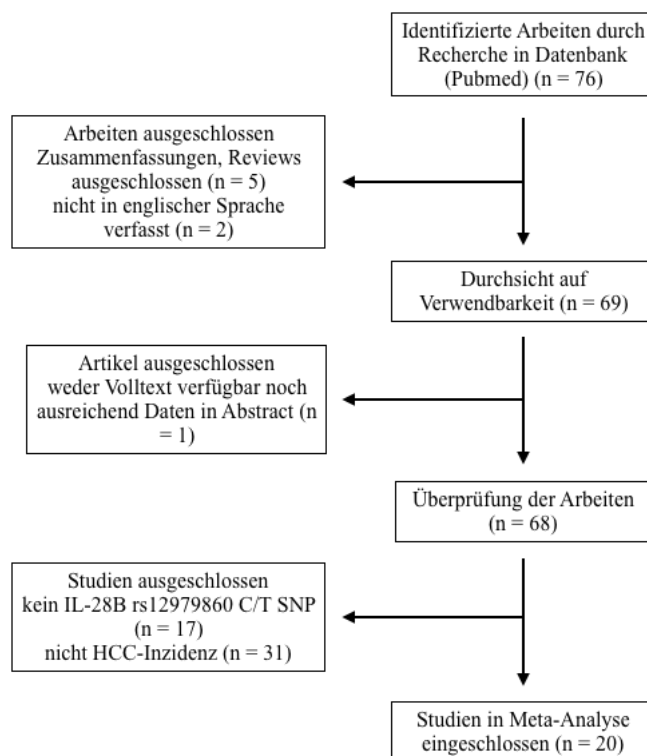


Abbildung 9: Flow-Chart zum IL-28B rs12979860 C/T Polymorphismus

Alle 21 unabhängigen Studien weisen ein Fall-Kontroll-Design auf. Sechs Studien konnten jedoch nur für das dominante Modell verwendet werden, da zwei von ihnen nicht zwischen den Genotypen CT+TT differenzierten, sondern lediglich die Angabe machten, wer CC-Träger war und wer nicht. Zwei weitere gaben nur die Odds Ratio zum dominanten Modell ohne Genotyp-Verteilung an und in zwei weiteren Studien war kein Teilnehmer des TT-Genotyps in der Kontrollgruppe vorhanden, wodurch die Odds Ratio für das rezessive Modell nicht zu berechnen war. Für das dominante Modell konnten zwei Studien

nicht verwendet werden, da bei einer kein Proband des CC-Genotyps in der Fallgruppe existierte und bei der anderen Studie nicht zwischen CC+CT unterschieden worden ist.

Die größte Anzahl an Studien, neun, untersuchte die Genotypen bei Hepatitis-C-Infizierten in der Fall- wie auch Kontrollgruppe. Drei Studien hatten in ihrer Fallgruppe Hepatitis-C-Infizierte aufgeführt und ihnen unterschiedliche Kontrollgruppen gegenübergestellt. Hepatitis-B-Infizierte sowohl in der Fall- als auch Kontrollgruppe kamen in einer Studie vor, während vier Studien HCC-Patienten mit Hepatitis B mit unterschiedlichen Kontrollgruppen verglichen. Eine alkoholische Lebererkrankung lag in einer Studie in beiden Gruppen vor und in zwei Studien spielten unterschiedliche Lebergrunderkrankungen bei den HCC-Probanden eine Rolle, während die Kontrollgruppe ebenso unterschiedliche Leberkrankheiten aufwies, aber auch aus gesunden Probanden bestand. Die Studie von Ibrahim et al. (2016) [67] machte hierzu keine Angaben. In drei Studien wurde explizit darauf eingegangen, dass sowohl die Fall- als auch Kontrollprobanden unter einer Leberzirrhose litten. Die Studie mit der geringsten Teilnehmerzahl umfasst 32 Probanden, während die Studie mit den meisten Teilnehmer 1.449 Probanden inkludiert. Das mittlere Alter liegt zwischen 49 und 69 Jahren in der Fallgruppe und 37,9 und 60,5 Jahren bei den Kontrollen. Fünf Studien machten keine Angaben zum Alter in beiden Gruppen und zwei weitere keine zum Alter in der Kontrollgruppe. Der männliche Anteil beläuft sich auf 47% bis 100% in der Fallgruppe und 48,9% bis 90,9% in der Kontrollgruppe. Wie beim Alter machten fünf Studien keine Angaben zur Geschlechterverteilung in beiden Gruppen und zwei weitere zusätzlich allein in der Kontrollgruppe. Das Hardy-Weinberg-Equilibrium wurde in 16 Studien erfüllt und in einer war es weder angegeben noch zu berechnen. Vier Studien erfüllten es nicht.

Tabelle 4: Charakteristika der Studien zum IL-28B rs12979860 C/T-Polymorphismus F = Fälle, K = Kontrollen, SD = Standardabweichung, HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium, Alk. = Alkohol, HBV = Hepatitis B, HCV = Hepatitis C, LC = Leberzirrhose, n.a. = nicht angegeben

Autor	Jahr	n (F)	n (K)	Lebergrund- erkrankung (F)	evtl. vorhandene Lebergrund- erkrankung (K)	mittleres Alter & SD (F)	mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (F)	Anteil männlich (K)	Ethnie (Land der Studie, falls abweichend)	HWE
Attallah et al. [81]	2018	100	100	Hepatitis C	Hepatitis C	54,3±10,2	49,4± 6,2	57,0%	58,0%	n.a. (Ägypten)	-
Buivydiene et al. [82]	2018	21	11	HCV-LC	HCV-LC	55,1± 5,5	48,4± 9	81,0%	63,6%	n.a. (Litauen)	+
Chang et al. [83]	2018	100	700	Hepatitis C	Hepatitis C	64,9± 8,4	60,2±10,7	47,0%	48,9%	n.a. (Taiwan)	-
de la Fuente et al. [80]	2017a	79	123	HCV-LC	HCV-LC	56	55	78,5%	65,0%	kaukasisch	+
de la Fuente et al. [80]	2017b	21	88	Alk.-LC	Alk.-LC	56	51	100%	90,9%	kaukasisch	+
De Re et al. [84]	2016	175	430	Hepatitis C	Hepatitis C (± LC) + gesund	69± 10	55	66,9%	64,7%	kaukasisch	-
Ibrahim et al. [67]	2016	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a. (Ägypten)	-
Moreira et al. [85]	2016	59	50	Hepatitis C	Hepatitis C	63	60,5	64,4%	54,0%	n.a. (Brasilien)	+
Kimkong et al. [86]	2015	83	292	Hepatitis B	Hepatitis B + ausgeheilte	49,7±19,2	48,5	77,1%	52,4%	thailändisch	+
Lee et al. [87]	2015	480	514	Hepatitis C	Hepatitis C	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	taiwanesisch	+
Akkiz et al. [88]	2014	187	208	unterschiedlich	gesund	61,3±10,8	59,8±10,3	78,6%	83,2	türkisch	+
De Re et al. [89]	2014	95	761	Hepatitis C	Hepatitis C + ausgeheilte Hepatitis C + gesund	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	kaukasisch	+

Zekri et al. [90]	2014	71	233	HCV-LC	Hepatitis C (±LC) + gesund	54,4± 6,8	39,8	57,7%	68,2%	ägyptisch	+
Lee et al. [68]	2013	417	618	Hepatitis B	Hepatitis B (±LC)	57,5	47,6	66,9%	75,9%	koreanisch	+
Agúndez et al. [91]	2012	134	98	Hepatitis C	Hepatitis C	67,4± 9,4	n.a.	72,4%	n.a.	kaukasisch	+
Chen et al. [92]	2012	406	1043	Hepatitis B	Hepatitis B (±LC) + gesund	49	n.a.	71,4%	n.a.	chinesisch	+
El-Awady et al. [93]	2012	110	110	Hepatitis C	Hepatitis C	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	kaukasisch	+
Eurich et al. [94]	2012	61	106	Hepatitis C	Hepatitis C	57,1± 7	53± 8,2	65,6%	61,3%	kaukasisch	+
Ren et al. [95]	2012	154	176	Hepatitis B	Hepatitis B + ausgeheilte Hepatitis B + gesund	51,2±10,9	37,9	65,6%	54,0%	chinesisch	+
Wang et al. [96]	2012	298	290	Hepatitis B	gesund	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	chinesisch	-
Fabris et al. [97]	2011	85	515	unterschiedlich + gesund	unterschiedlich	57,1± 6,1	50,7	88,2%	69,7%	kaukasisch	+

Abbildung 10 und 11 zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse anhand von Forest Plots. Für das dominante Modell (CC vs. CT+TT) wurde auf das Random effects-Modell zurückgegriffen und hierbei eine Odds Ratio von 1,27 (95%-CI 1,02-1,58) ermittelt. Beim rezessiven Modell (CC+CT vs. TT) ergab die Odds Ratio mittels Fixed effects-Modell einen Wert von 1,46 (1,21-1,76). Beide Ergebnisse sind somit statistisch signifikant.

Um einen Publikationsbias ausschließen zu können, wurden für beide Modelle Funnel Plots erstellt (Abbildung 12 und 13). Beide zeigen eine relativ symmetrische Verteilung. Der Egger-Test ergab für das dominante Modell (CC vs. CT+TT) einen p-Wert von 0,74 und für das rezessive Modell (CC+CT vs. TT) einen p-Wert von 0,13. Folglich kann ein Publikationsbias sozusagen ausgeschlossen werden.

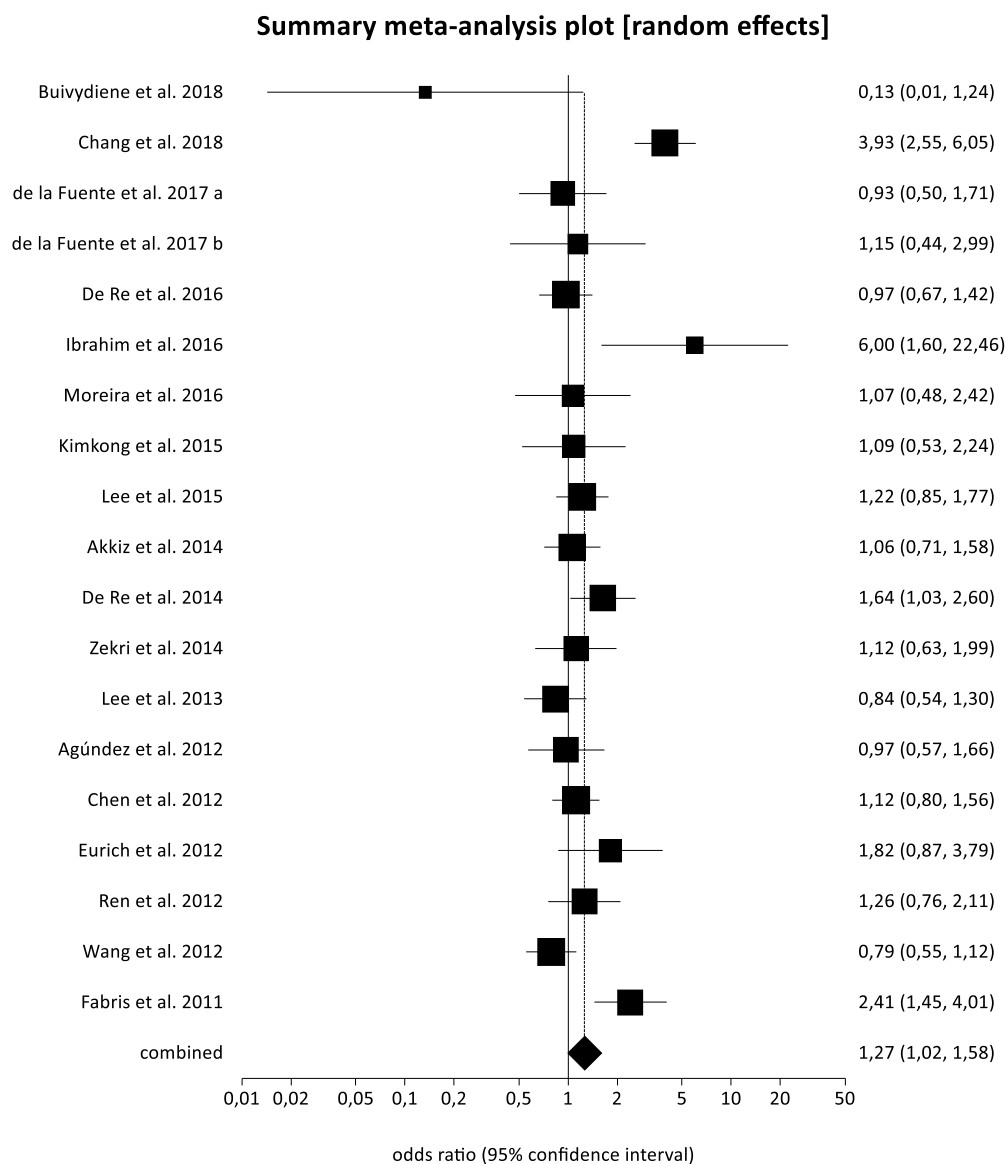


Abbildung 10: Forest Plot zum IL-28B 12979860 C/T Polymorphismus (CC vs. CT+TT)

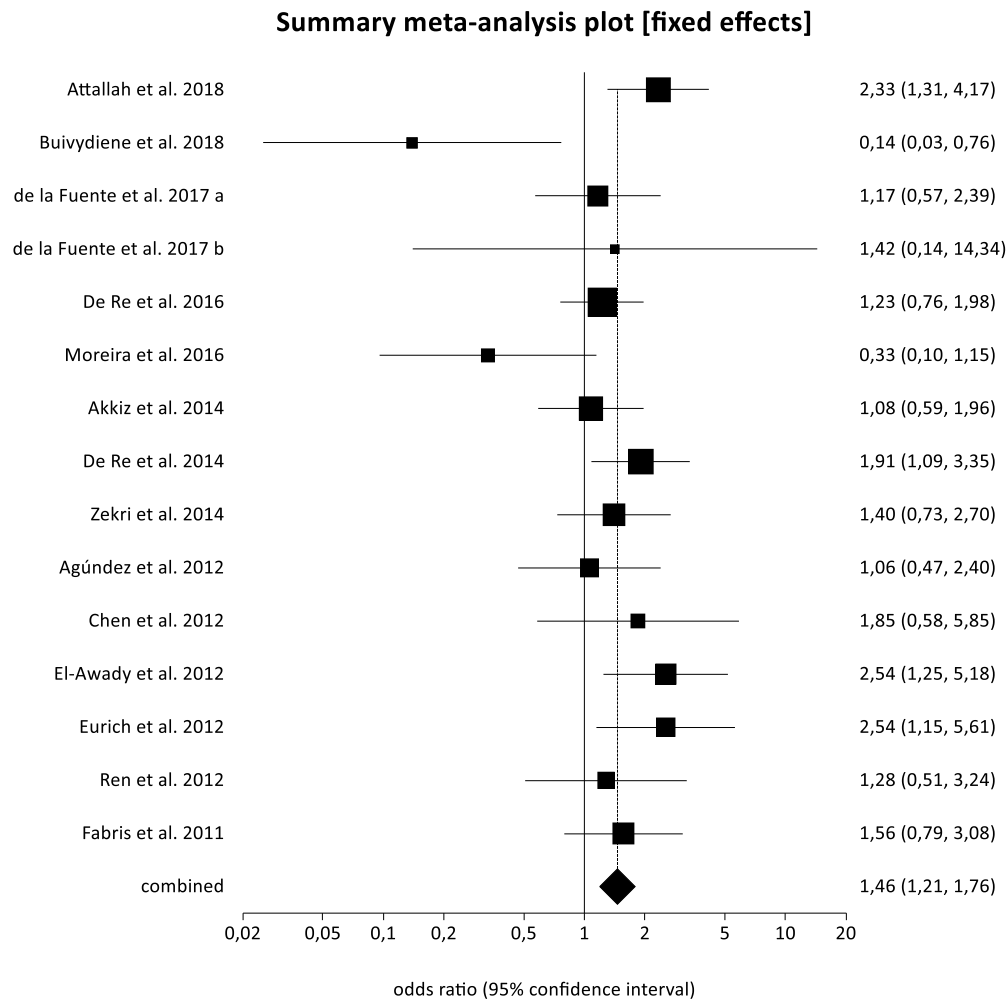


Abbildung 11: Forest Plot zum IL-28B C/T Polymorphismus (CC+CT vs. TT)

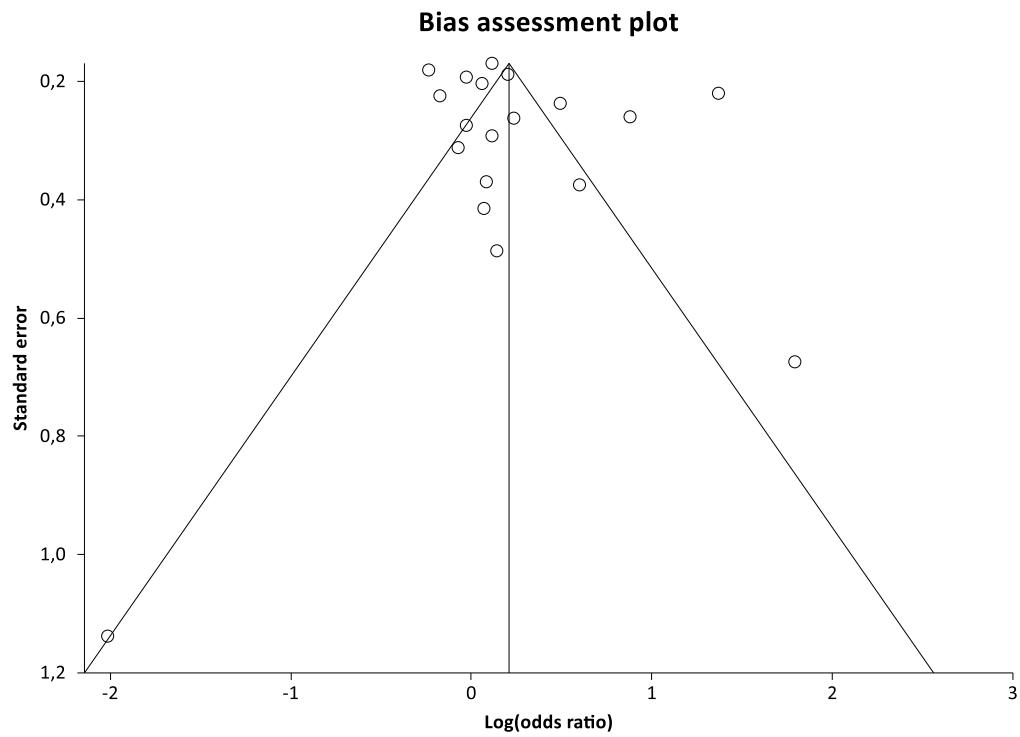


Abbildung 12: Funnel Plot zum IL-28B rs12979860 C/T Polymorphismus (CC vs. CT+TT)

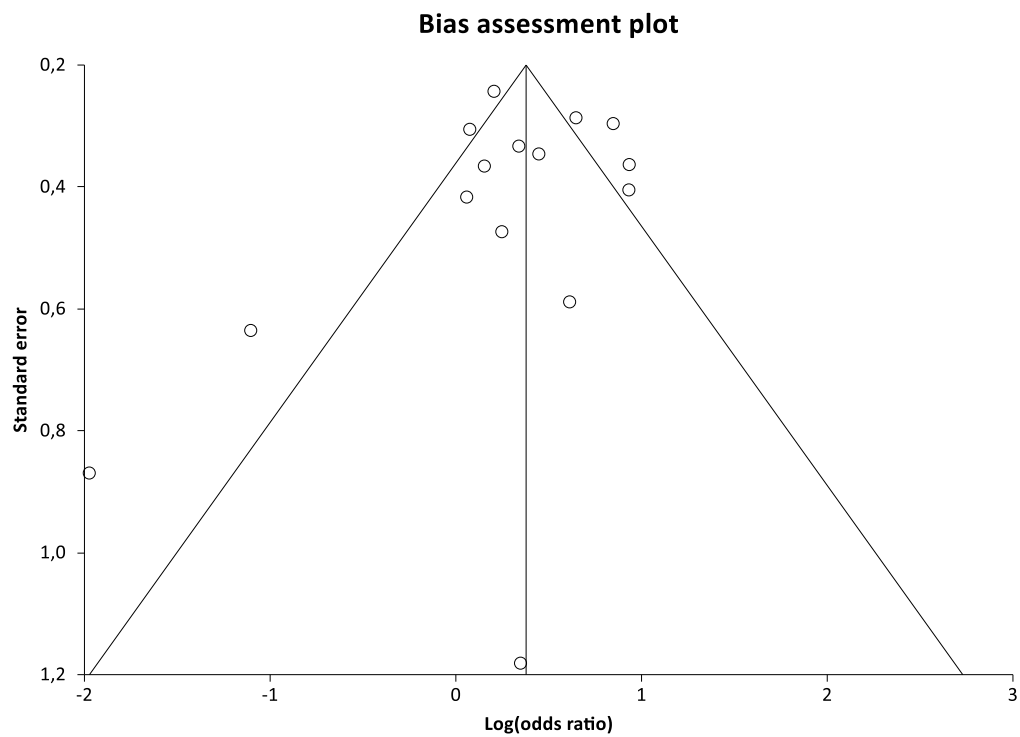


Abbildung 13: Funnel Plot zum IL-28B rs12979860 C/T Polymorphismus (CC+CT vs. TT)

Da nicht alle Studien das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllten, wurde hierzu eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Odds Ratio ergab im dominanten Modell (CC vs. CT+TT) einen Wert von 1,19 (95%-CI 1,04-1,36) und im rezessiven Modell (CC+CT vs. TT) einen Wert von 1,33 (95%-CI 1,05-1,69) (s. Anhang Abbildung 40 und 41). Auch hier sind beide Ergebnisse statistisch signifikant. Somit zeigt sich auch bei Ausschluss von Studien, die das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllten, ein signifikanter Einfluss vom IL-28B rs12979860 C/T-Polymorphismus sowohl im dominanten als auch rezessiven Modell.

Des Weiteren erfolgten Sensitivitätsanalysen bezüglich der kaukasischen und asiatischen Ethnie. Bei der asiatischen Ethnie allerdings nur im dominanten Modell, da für das rezessive Modell mit Ren et al. (2012) [95] und Chen et al. (2012) [92] nur zwei Studien zur Verfügung standen. Im dominanten Modell liegt die Odds Ratio für Kaukasier bei 1,31 (95%-CI 1,08-1,59) und für Asiaten bei 1,10 (95%-CI 0,91-1,33) (s. Anhang Abbildung 43 und 42). Für die Odds Ratio der Kaukasier im rezessiven Modell wurde der Wert von 1,46 (95%-CI 1,14-1,88) ermittelt (s. Anhang Abbildung 44). Betrachtet man also die Studien mit kaukasischen Probanden, so bestätigt sich der statistisch signifikante Effekt von diesem SNP auf die HCC-Prävalenz. Konzentriert man sich allerdings nur auf die asiatische Ethnie, so ist das Ergebnis im dominanten Modell nicht mehr statistisch signifikant.

Letztlich folgten noch Sensitivitätsanalysen zur gleichen Lebergrunderkrankung bei den Fall- und Kontrollteilnehmern.

Für Hepatitis-B-Infizierte ergab sich hier im dominanten Modell eine Odds Ratio von 1,02 (95%-CI 0,80-1,29) und zeigt folglich keine statistische Signifikanz mehr (s. Anhang Abbildung 45). Das Ergebnis ähnelt dem der Sensitivitätsanalyse über die asiatische Zugehörigkeit, da auch hier alle Hepatitis-B-Infizierten rein der asiatischen Herkunft entstammen und lediglich die Studie von Lee et al. (2015) [87] fehlt, da diese Hepatitis-C-Infizierte untersuchten. Wie auch bei der asiatischen Ethnie wurde bei den Hepatitis-B-Infizierten das rezessive Modell nicht untersucht, da nur zwei Studien dazu existierten.

Die Odds Ratio für Hepatitis-C-Infizierte liegt im dominanten Modell bei 1,06 (95%-CI 0,85-1,32) und im rezessiven Modell bei 1,21 (95%-CI 0,81-1,82) (s. Anhang Abbildung 46 und 47). Beide Modelle weisen nun im Gegensatz zur Metaanalyse aller Studien kein statistisch signifikantes Resultat mehr auf. Bei den Studien, die explizit angaben, dass sowohl ihre Fall- als auch Kontrollprobanden unter einer Leberzirrhose litten, wurde eine Odds Ratio von 1,10 (95%-CI 0,73-1,67) für das dominante Modell und von 1,34 (95%-CI 0,78-2,29) für das rezessive Modell ermittelt (s. Anhang Abbildung 48 und 49). Auch hier besteht nun in beiden Modellen kein statistisch signifikantes Ergebnis mehr.

Ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium wurde für alle Sensitivitätsanalysen vorausgesetzt.

5.4 MBL2 Polymorphismus

Das Ergebnis der Literaturrecherche für den MBL2 -221 C/G-Polymorphismus ergab vier Studien aus Ägypten, China und Deutschland. Insgesamt konnten hierzu 674 Fälle und 796 Kontrollen gefunden werden. Je zwei Studien untersuchten dabei kaukasische und asiatische Probanden. Zu diesem SNP wurde keine Metaanalyse gefunden. Der Hergang der Literaturrecherche wird mittels Flow-Chart verdeutlicht (Abbildung 14) und die Charakteristika der Studien in Tabelle 5 dargestellt.

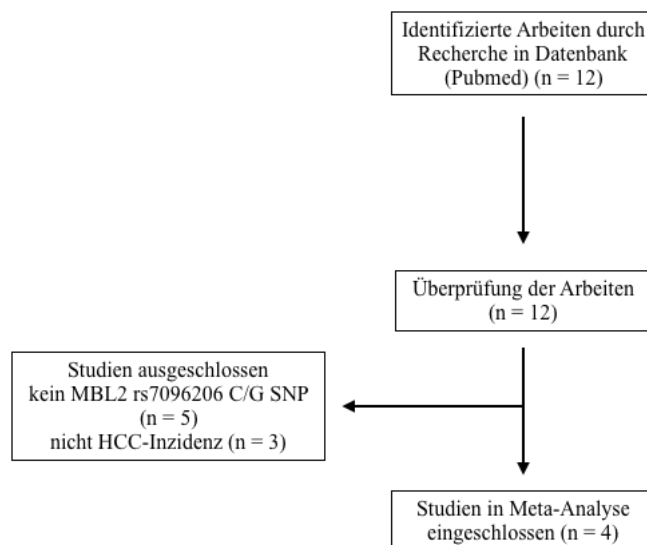


Abbildung 14: Flow-Chart zum MBL2 -221 C/G Polymorphismus

Die Gestaltung der Studien entspricht dem Fall-Kontroll-Design. Eine Studie untersuchte Hepatitis-C-Infizierte in beiden Gruppen, eine weitere Hepatitis-B-Erkrankte gegenüber selbigen und gesunden Probanden und Lin et al. (2015) [98] verglich HCC-Patienten mit unterschiedlichen Lebergrunderkrankungen mit gesunden Probanden. El Azeem et al. (2017) wiederum machten keine Angaben zu ihrer Fallgruppe und enthielten in ihrer Kontrollgruppe Teilnehmer mit Hepatitis C und Gesunde. Die Anzahl der Probanden reicht von 118 bis 735 und der Anteil der männlichen Studienteilnehmer von 64,5% bis 89,8% in den Fällen und 63,5% bis 85,5% in den Kontrollen. In einer Studie ist die Geschlechteraufteilung nicht angegeben. Zwei Studien geben keine Auskunft zum mittleren Alter ihrer untersuchten Personen, bei den anderen beiden liegt es bei 49,6 und 57,2 Jahren für die Fallgruppe und 48,2 und 52,2 Jahren für die Kontrollgruppe. Das Hardy-Weinberg-Equilibrium wurde in drei der vier Studien erfüllt.

Tabelle 5: Charakteristika der Studien zum MBL2 -221 C/G-Polymorphismus *F* = Fälle, *K* = Kontrollen, *SD* = Standardabweichung, *HWE* = Hardy-Weinberg-Equilibrium, *HBV* = Hepatitis B, *HCV* = Hepatitis C, *LC* = Leberzirrhose, *n.a.* = nicht angegeben

Autor	Jahr	n (F)	n (K)	Lebergrund- erkrankung (F)	evtl. vorhandene Lebergrund- erkrankung (K)	mittleres Alter & SD (F)	mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (F)	Anteil männlich (K)	Ethnie (Land der Studie)	HWE
El Azeem et al. [99]	2017	58	60	n.a.	Hepatitis C + gesund	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	ägyptisch	-
Gu et al. [100]	2016	334	401	Hepatitis B	Hepatitis B (±LC) + gesund	49,6± 9,8	48,2	89,8%	80,8%	chinesisch	+
Lin et al. [98]	2015	220	220	unterschiedlich	gesund	n.a.	n.a.	85,5%	85,5%	chinesisch	+
Eurich et al. [101]	2011	62	115	HCV-LC	HCV-LC	57,2± 6,9	52,2± 8,7	64,5%	63,5%	kaukasisch	+

Die Darstellung der Metaanalyse-Ergebnisse erfolgt mittels Forest Plots (Abbildung 15 und 16). Die Odds Ratio für das dominante Modell (CC vs. CG+GG) liegt unter Verwendung des Random effects-Modell bei 2,35 (95%-CI 1,22-4,55). Für das rezessive Modell (CC+CG vs. GG) wurde das Fixed effects-Modell eingesetzt und führte zu einer OR = 1,23 (95%-CI 0,64-2,38). Das Ergebnis des dominanten Modells zeigt somit eine statistisch signifikante Beeinflussung, während es beim rezessiven Modell nicht statistisch signifikant ist. Allerdings weist das Funnel Plot zum dominanten Modell mit seiner asymmetrischen Verteilung auf einen Publikationsbias hin, welcher auch durch den Egger-Test mit einem p-Wert von 0,04 bestätigt wird (Abbildung 17). Der Funnel Plot zum rezessiven Modell hingegen bildet eine gleichmäßige Verteilung und ergibt beim Egger-Test auch einen p-Wert von 0,57 (Abbildung 18). Somit wird beim rezessiven Modell von keinem Publikationsbias ausgegangen. Jedoch ist die Aussagekraft über einen möglichen Publikationsbias und auch den Effektschätzer gering bei insgesamt nur vier Studien.

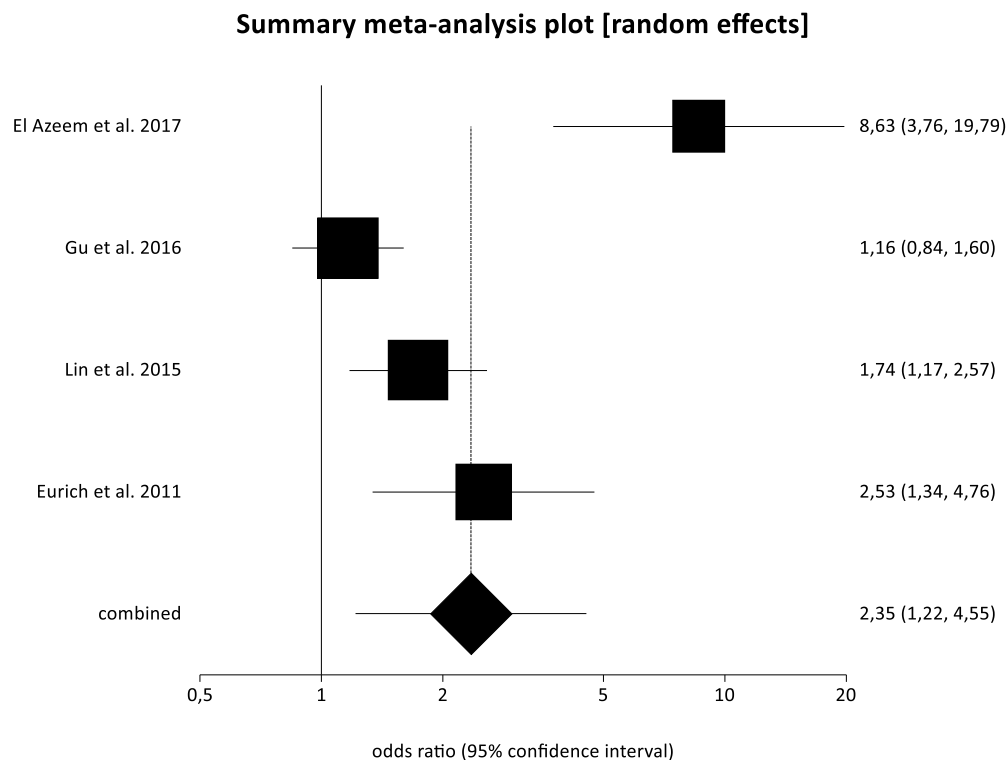


Abbildung 15: Forest Plot zum MBL2 -221 C/G-Polymorphismus (CC vs. CG+GG)

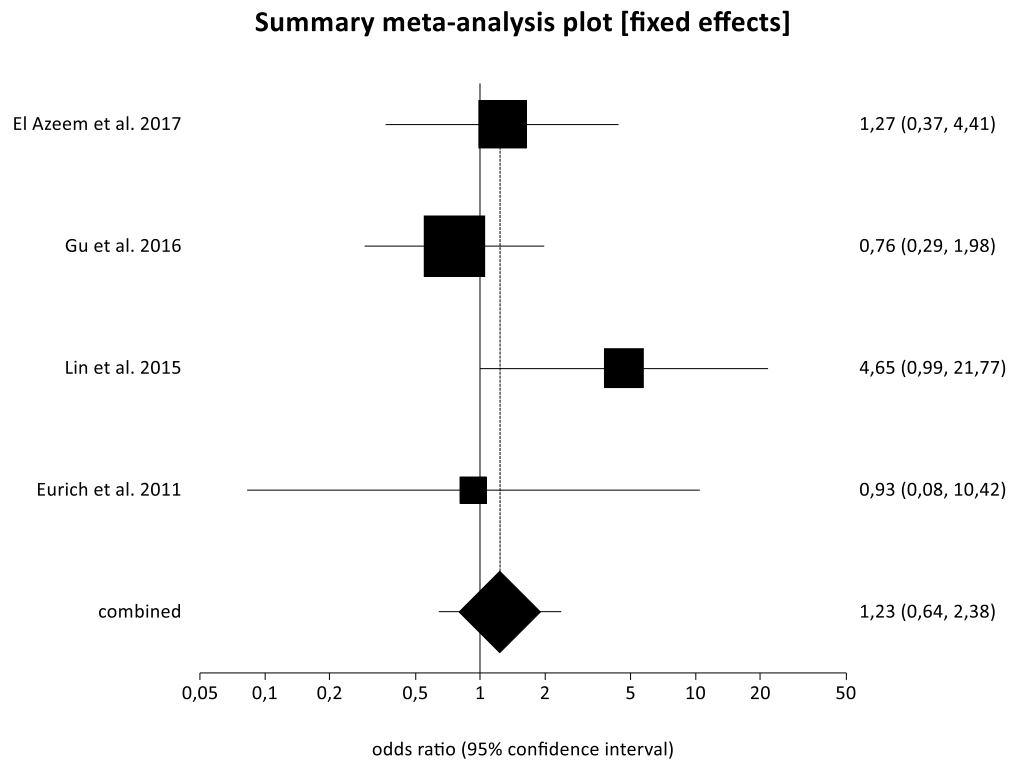


Abbildung 16: Forest Plot zum MBL2 -221 C/G-Polymorphismus (CC+CG vs. GG)

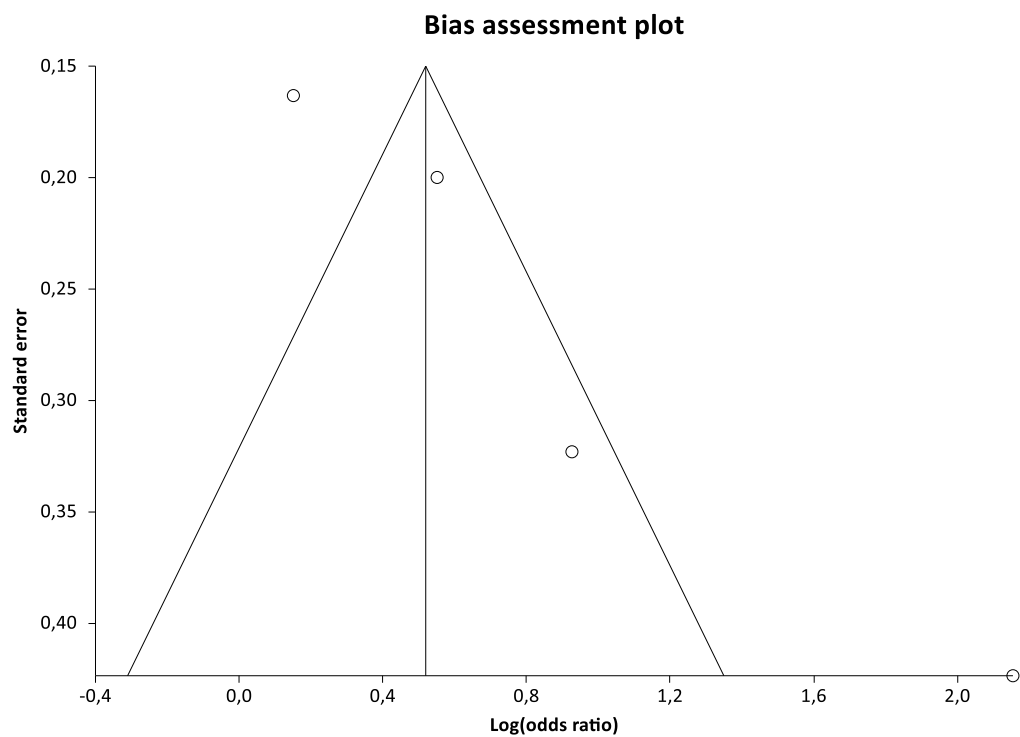


Abbildung 17: Funnel Plot zum MBL2 -221 C/G-Polymorphismus (CC vs. CG+GG)

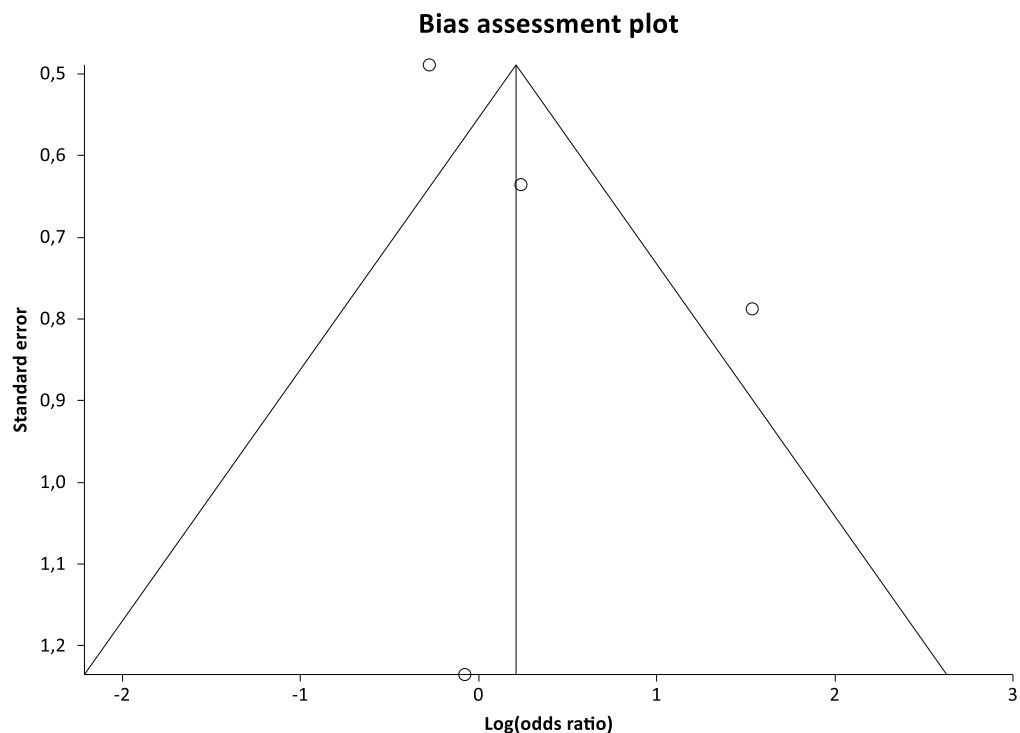


Abbildung 18: Funnel Plot zum MBL2 -221 C/G-Polymorphismus (CC+CG vs. GG)

Eine Sensitivitätsanalyse zu erfüllten Hardy-Weinberg-Equilibrien schließt die Studie von El Azeem et al. (2017) [99] aus und bildet dadurch gleichzeitig auch eine Sensitivitätsanalyse nur der gesicherten SNPs MBL2 -221 C/G. Denn El Azeem et al. (2017) [99] nennt nicht den exakten Einzelnukleotidpolymorphismus, sondern lediglich einen Polymorphismus im Bereich der Promotorregion, wo der hier behandelte Einzelnukleotidpolymorphismus liegt. Diese Sensitivitätsanalyse ergibt hiermit im dominanten Modell eine Odds Ratio von 1,48 (95%-CI 1,18-1,87) und im rezessiven Modell von 1,22 (95%-CI 0,56-2,63) (s. Anhang Abbildung 50 und 51). So hat auch der Ausschluss der Studie von El Azeem et al. (2017) [99] im rezessiven Modell kein statistisch signifikantes Ergebnis erbracht, im dominanten Modell bestätigt sich hingegen die Beeinflussung durch diesen SNP.

5.5 MTHFR Polymorphismus

Zum SNP MTHFR C677T konnten 18 Publikationen aus sechs verschiedenen Ländern ausfindig gemacht werden. Yuan et al. (2007) [65] untersuchten zwei voneinander unabhängige Fall- und Kontrollgruppen, die sich in ihrer Ethnie unterschieden. Folglich wurden diese Gruppierungen als zwei unabhängige Studien gewertet. Die 5.196 Fallprobanden und 9.125 Kontrollprobanden konnten in zehn Studien asiatischer Ethnie zugeordnet werden und in zwei der kaukasischen. In einer Arbeit waren die Probanden gemischt schwarz, hispanisch und nicht-hispanisch-weiße in den USA lebende Menschen und in weiteren sechs Publikationen fehlte die Information zur Ethnie.

Der Ablauf der Literaturrecherche wird durch ein Flow-Chart dargestellt (Abbildung 19). Tabelle 6 informiert über die Merkmale der einzelnen Studien.

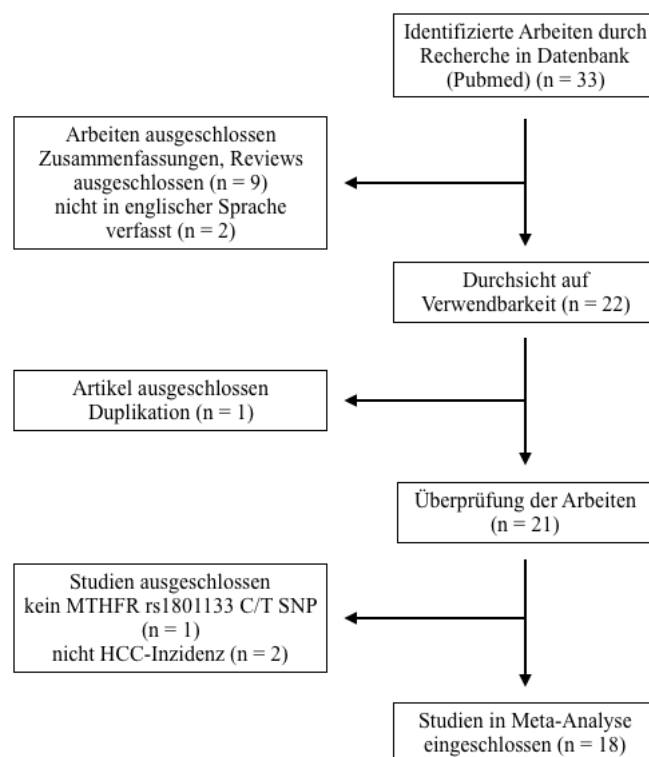


Abbildung 19: Flow-Chart zum MTHFR C677T Polymorphismus

Von den 19 unabhängigen Studien im Fall-Kontroll-Design konnten drei Studien nur für das rezessive Modell verwendet werden, da zwei Arbeiten nur die Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall für das rezessive Modell ohne Genotypen-Unterteilung angaben und die andere keine Differenzierung zwischen CC+CT vornahm, sondern lediglich zwischen TT- und Nicht-TT-Trägern unterschied. Je eine Studie verglich Fall- und Kontrollprobanden mit Hepatitis B und Hepatitis C. Zusätzlich untersuchte eine Studie Hepatitis-B-Infizierte mit gesunden Teilnehmern. Elf Studien enthielten Probanden

unterschiedlicher Lebererkrankungen und teilweise gesunde Beteiligte in ihren Kontrollgruppen. Schließlich gaben drei Studien davon eindeutig an, dass ihre Probanden in Fall- und Kontrollgruppe eine Leberzirrhose entwickelt hatten. Die größte Publikation bezüglich der Teilnehmerzahl stellt 3.000 Probanden, die kleinste 100. Das mittlere Alter liegt zwischen 49,3 und 60,4 Jahren bei den Fällen und 38,1 und 60 Jahren bei den Kontrollen. Insgesamt es ist jedoch in elf Studien für beide Gruppen und in einer zusätzlich für die Fallgruppe nicht genannt. Von 40,3% (Fälle) und 43,5% (Kontrollen) bis 87,9% (Fälle) und 88,3% (Kontrollen) reicht der männliche Anteil, wobei er in zehn Studien nicht angegeben ist. Ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium liegt in 14 der 19 Studien vor. In vier Studien ist es nicht erfüllt und in einer Studie weder angegeben noch zu berechnen.

Tabelle 6: Charakteristika der Studien zum MTHFR 677 C/T-Polymorphismus F = Fälle, K = Kontrollen, SD = Standardabweichung, HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium, HBV = Hepatitis B, HCV = Hepatitis C, LC = Leberzirrhose, n.a. = nicht angegeben

Autor	Jahr	n (F)	n (K)	Lebergrund- erkrankung (F)	evtl. vorhandene Lebergrund- erkrankung (K)	mittleres Alter & SD (F)	mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (F)	Anteil männlich (K)	Ethnie (Land der Studie)	HWE
Wang et al. [37]	2018	244	487	Hepatitis B	gesund	51,5± 8,7	38,1±11,4	n.a.	n.a.	chinesisch	+
Jiao et al. [102]	2017	726	2253	unterschiedlich (v.a. HBV)	Hepatitis B, LC, ausgeheilte Hepatitis B + gesund	56,5± 10	43	72,7%	59,9%	chinesisch	+
Qiao et al. [66]	2017	204	211	Hepatitis B	Hepatitis B	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	chinesisch	-
Peres et al. [103]	2016	71	472	n.a.	LC + gesund	n.a.	n.a.	73,2%	73,5%	n.a. (Brasilien)	+
Ventura et al. [104]	2016	38	62	LC (HBV etc. n.a.)	LC (HBV etc. n.a.)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	kaukasisch	-
Zhang et al. [105]	2015	1500	1500	unterschiedlich	unterschiedlich (abgestimmt auf F)	n.a.	n.a.	73,2%	74,7%	chinesisch	+
Couvert et al. [106]	2012	62	59	HCV-LC	HCV-LC	n.a.	60± 9	40,3%	49,2%	n.a. (Frankreich)	+
Cui et al. [107]	2012	356	641	unterschiedlich	gesund	56,6±10,4	58,7± 9,8	83,1%	43,5%	chinesisch	+
Liu et al. [69]	2010	181	624	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	asiatisch	+

D'Amico et al. [108]	2009	94	308	unterschiedlich	LC + gesund	n.a.	n.a.	68,1%	69,8%	n.a. (Italien)	-
Fabris et al. [109]	2009	65	383	LC (unterschiedlich bzgl. HBV etc.)	LC + Blutspende	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a. (Italien)	+
Kwak et al. [110]	2008	96	201	unterschiedlich (v.a. HBV)	gesund	57,6±11,2	53,6±11,5	n.a.	n.a.	n.a. (Südkorea)	+
Mu et al. [111]	2007	194	391	n.a.	gesund	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	chinesisch	+
Yuan et al. [65]	2007a	118	209	unterschiedlich	unterschiedlich	60,4±10,3	59,1±10,8	68,6%	61,2%	schwarz, hispanisch, nicht-hispanisch weiß	+
Yuan et al. [65]	2007b	247	248	unterschiedlich	unterschiedlich	49,3± 9,6	49,5±10,3	87,9%	88,3%	chinesisch	-
Zhu et al. [112]	2006	508	543	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	asiatisch	+
Ventura et al. [113]	2005	22	116	LC (HBV etc. n.a.)	LC (HBV etc. n.a.) + gesund	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	kaukasisch	-
Yang et al. [114]	2005	322	185	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	asiatisch	+
Saffroy et al. [115]	2004	148	232	±LC (unterschiedlich)	LC (unterschiedlich) + gesund	55,1	51,6	83,1%	83,2%	n.a. (Frankreich)	+

Abbildung 20 präsentiert das Ergebnis der Metaanalyse zum dominanten Modell (CC vs. CT+TT), Abbildung 21 zum rezessiven Modell (CC+CT vs. TT). Für beide Modelle wird hierbei ein Forest Plot verwendet. Im dominanten Modell wurde unter Benutzung eines Fixed effects-Modells eine Odds Ratio von 1,06 (95%-CI 0,98-1,15) berechnet und im rezessiven Modell mittels Random effects-Modell eine Odds Ratio von 1,16 (95%-CI 0,98-1,37). Sowohl für das dominante Modell als auch für das rezessive Modell ergibt sich hieraus kein statistisch signifikantes Ergebnis, auch wenn es auf eine Tendenz hin zur Risikoerhöhung hinweisen könnte. Die erstellten Funnel Plots zu beiden Modellen zeigen eine gleichmäßige Verteilung und auch der Egger-Test liefert mit $p = 0,74$ für das dominante und $p = 0,16$ für das rezessive Modell keinen Hinweis auf einen Publikationsbias (Abbildung 22 und 23).

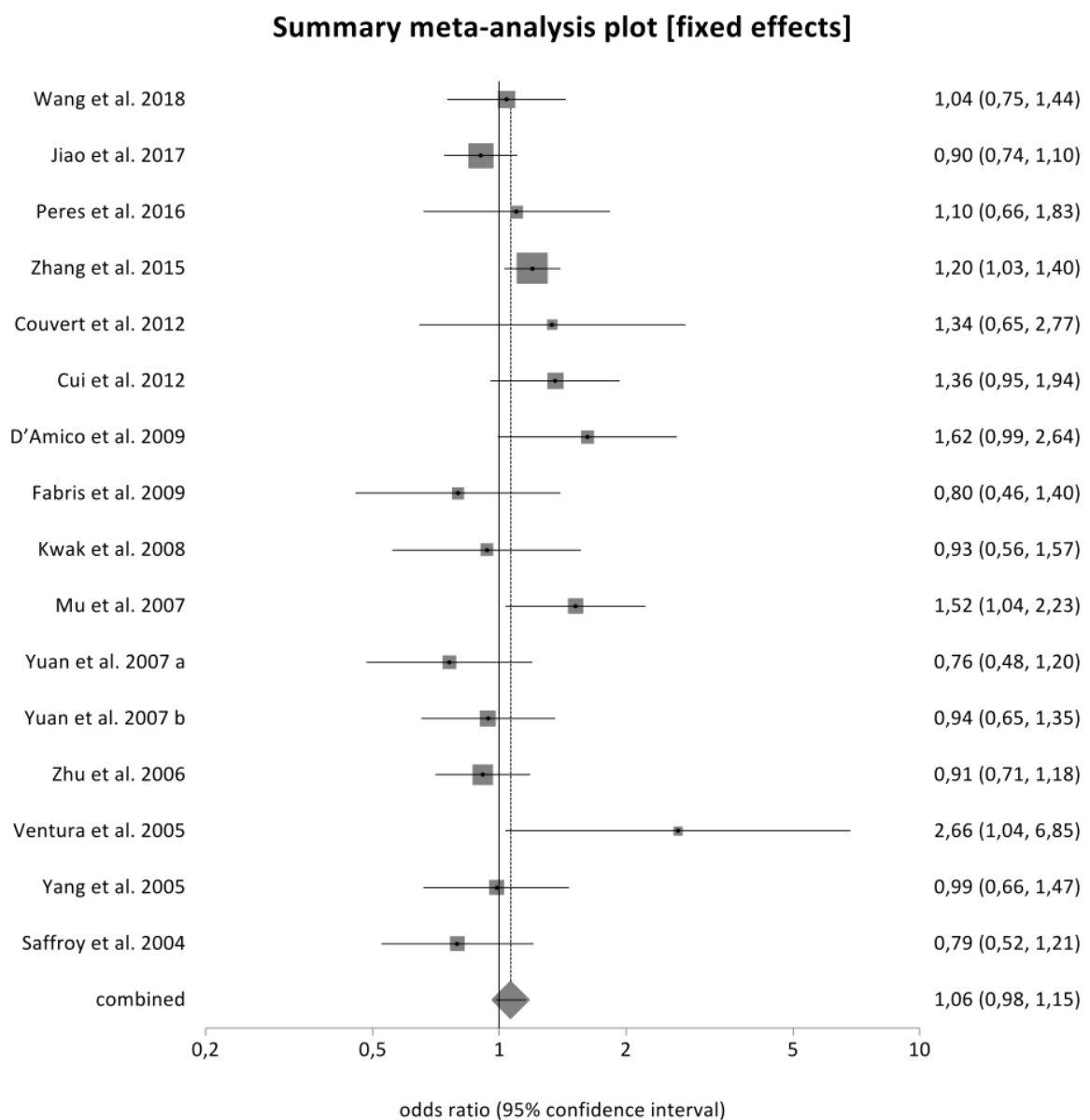


Abbildung 20: Forest Plot zum MTHFR C677T-Polymorphismus (CC vs. CT+TT)

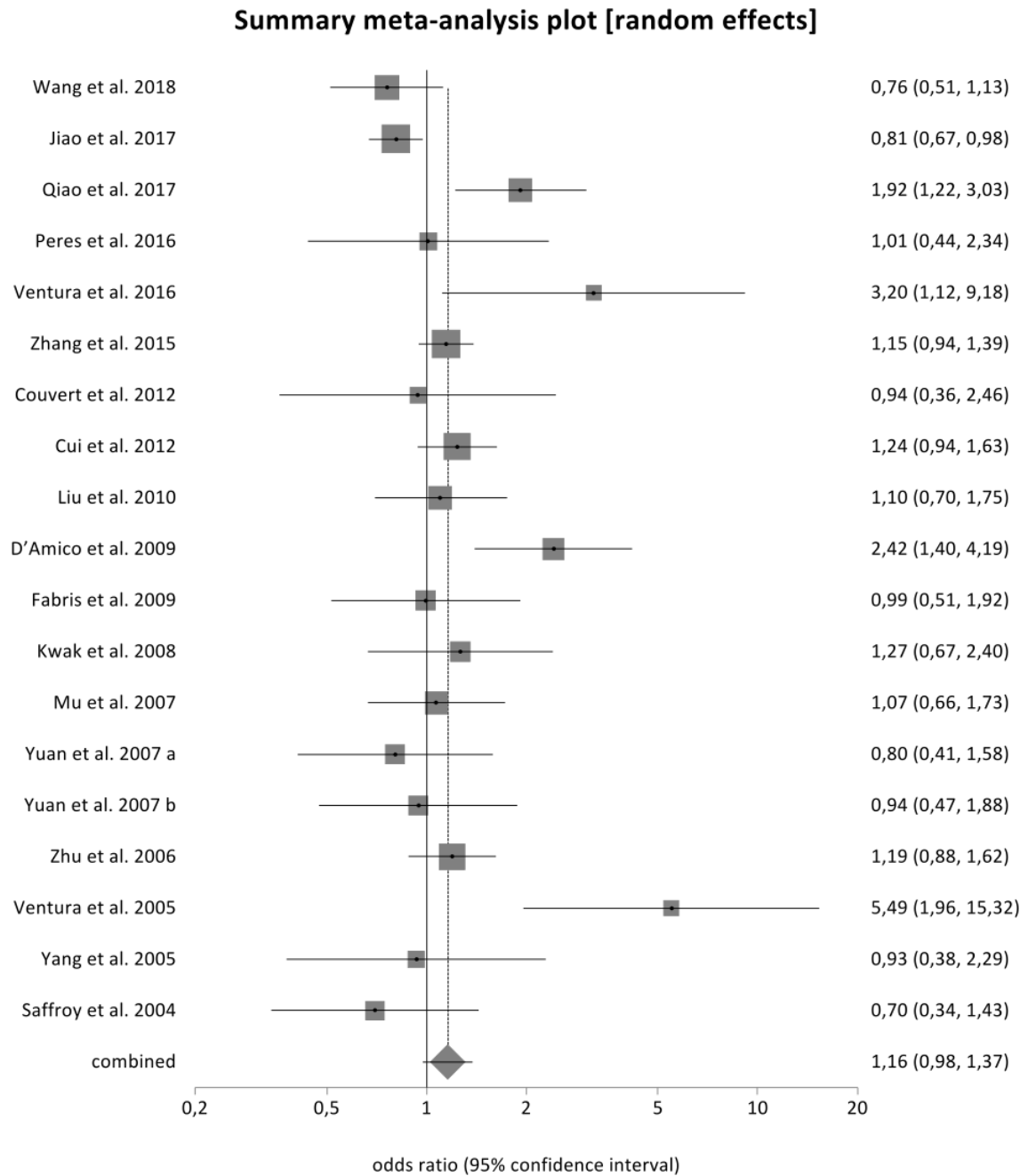


Abbildung 21: Forest Plot zum MTHFR C677T-Polymorphismus (CC+CT vs. TT)

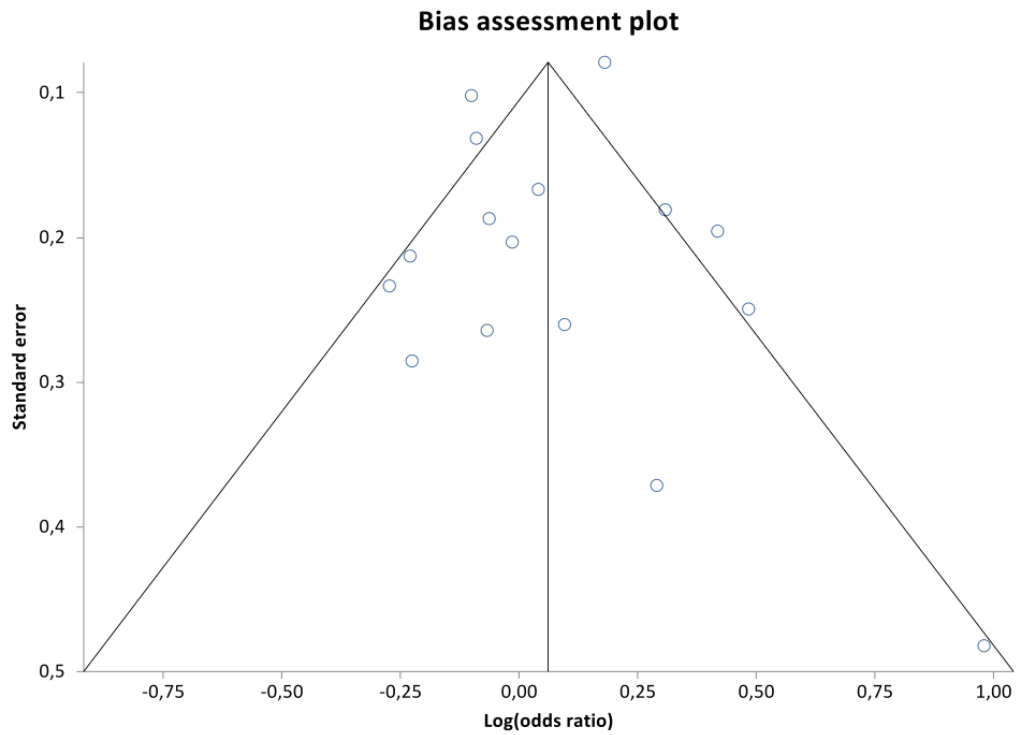


Abbildung 22: Funnel Plot zum MTHFR C677T-Polymorphismus (CC vs. CT+TT)

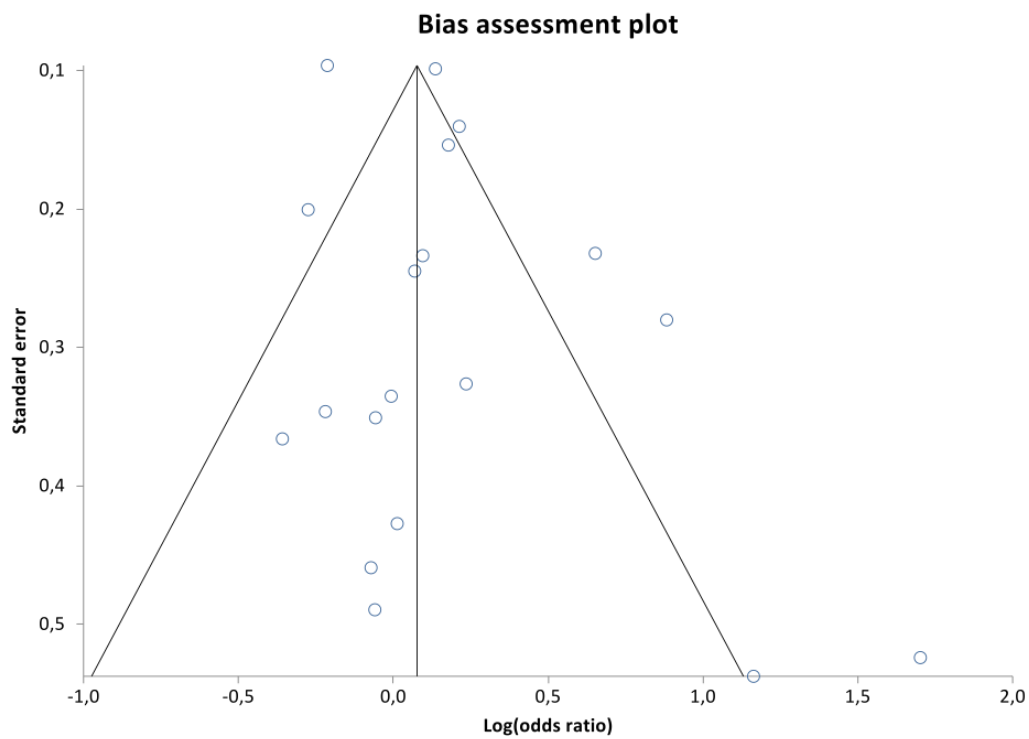


Abbildung 23: Funnel Plot zum MTHFR C677T-Polymorphismus (CC+CT vs. TT)

Darüber hinaus wurde eine Sensitivitätsanalyse nur mit denjenigen Publikationen durchgeführt, die das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllten. Jedoch führte auch dies mit einer Odds Ratio von 1,05 (95%-CI 0,96-1,14) im dominanten und 1,01 (95%-CI 0,91-1,11) im rezessiven Modell zu keinem statistisch signifikanten Ergebnis (s. Anhang Abbildung 52 und 53). Demzufolge hat der Ausschluss der Studien ohne erfülltes HWE keinen Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse.

Da genügend Studien angegeben hatten, ausschließlich asiatische Probanden untersucht zu haben, wurde hierzu auch noch eine Sensitivitätsanalyse mit gleichzeitig erfülltem HWE durchgeführt. Dabei wurde eine Odds Ratio von 1,09 (95%-CI 0,99-1,19) für das dominante Modell ermittelt und für das rezessive ein Wert von $OR = 1,01$ (95%-CI 0,92-1,12) (s. Anhang Abbildung 54 und 55). Infolgedessen folgen die Sensitivitätsanalysen bezüglich der asiatischen Ethnie den Metaanalysen mit einem statistisch nicht signifikanten Ergebnis.

Schließlich wurde noch eine Sensitivitätsanalyse mit Leberzirrhose-Patienten in Fall- und Kontrollgruppe angefertigt. Auch hier ließ sich allerdings kein statistisch signifikantes Ergebnis erzeugen. Die Odds Ratio im dominanten Modell beläuft sich auf 0,86 (95%-CI 0,61-1,20) und im rezessiven auf 1,10 (95%-CI 0,68-1,80) (s. Anhang Abbildung 56 und 57). Somit beeinflusst eine Selektierung auf Leberzirrhose-Patienten das Ergebnis der Metaanalyse nicht.

5.6 PNPLA3 Polymorphismus

27 Studien aus 13 verschiedenen Ländern mit insgesamt 5.871 Fall- und 21.186 Kontrollteilnehmern wurden zum PNPLA3 C148G-Polymorphismus einbezogen. Guyot et al. (2013) [116] teilten ihre Fälle und Kontrollen bezüglich ihrer Genese der Lebererkrankung (HCC und Leberzirrhose ohne HCC) in zwei verschiedene Gruppen auf und Trepo et al. (2012) [70] untersuchten einmal ein belgisches und einmal ein französisches Kollektiv. Aus diesen zwei Studien wurden somit vier unabhängige Arbeiten extrahiert. Von den 29 unabhängigen Studien analysierten sieben asiatische, 18 kaukasische und eine amerikanische Probanden. Drei Arbeiten machten hierzu keine Angabe. Der Flow-Chart vermittelt den Vorgang bei der Literaturrecherche (Abbildung 24) und die Tabelle 7 nennt die Eigenschaften der einzelnen Studien.

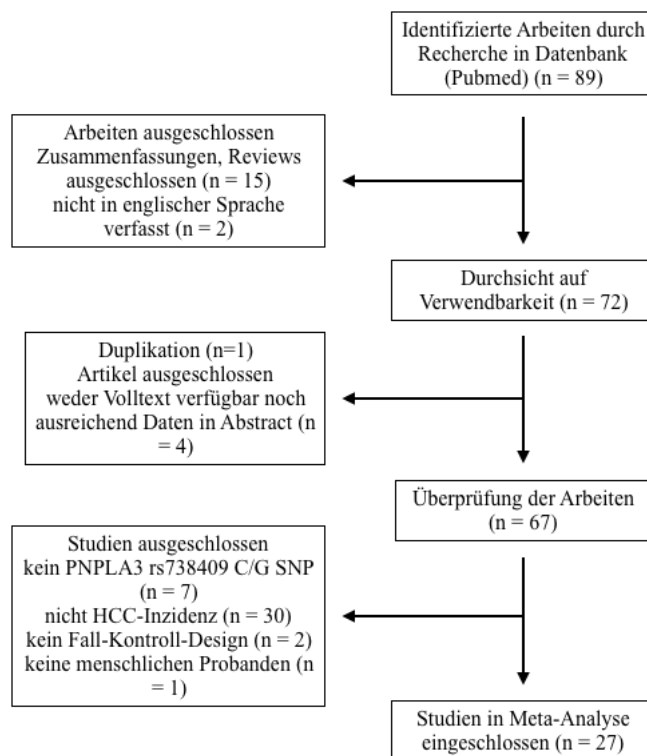


Abbildung 24: Flow-Chart zum PNPLA3 C148G Polymorphismus

Die Daten der Studien wurden im Fall-Kontroll-Design dargestellt. Bei der Studie von Casper et al. (2016) [126] wurden die HCC-Patienten dabei prospektiv rekrutiert, vermutlich in einer Screening-Untersuchung. Da die Probanden mit einem primären Leberzellkarzinom dennoch Personen ohne Lebererkrankung gegenübergestellt worden sind und die Kohorten hinsichtlich ihres Genotyps zum PNPLA3 C148G-Polymorphismus analysiert worden sind, fand auch hier ein Fall-Kontroll-Design statt. Vier Studien konnten nur für das rezessive Modell genutzt werden, da zwei von ihnen nur die Odds Ratio für das rezessive Modell ohne Genotypen-Verteilung aufgeführt hatten, eine die Genotypen

CC+CG nicht getrennt betrachtete und eine weitere keinen Teilnehmer des CC-Genotyps in der Fallgruppe aufweisen konnte. Die Odds Ratio ließ sich somit nicht berechnen. Eine alkoholische Lebererkrankung kam in beiden Gruppen in vier Studien vor und Hepatitis C in fünf. Zwei weitere Studien stellten Hepatitis-C-Infizierte in der Fallgruppe Hepatitis-C-Infizierten und gesunden Probanden in der Kontrollgruppe gegenüber. Eine Studie beinhaltete Diabetes mellitus Typ 2 und zwei NAFLD bzw. NASH in beiden Gruppen. NAFLD spielte in einer weiteren Studie eine Rolle, in der die Kontrollgruppe um gesunde Teilnehmer ergänzt worden sind. Hepatitis-B-Fallpatienten standen in einer weiteren Arbeit gesunden Kontrollprobanden gegenüber. Unterschiedliche Lebererkrankungen definierten die Fallgruppen acht zusätzlicher Studien. Schließlich machten fünf Publikationen keine Angaben zu den Lebergrunderkrankungen. Von all diesen Studien gaben sieben an, dass ihre Studienteilnehmer in beiden Gruppen an einer Leberzirrhose erkrankt waren. Am wenigsten Probanden weisen Seko et al. (2017) [117] mit 90 Teilnehmern auf, die meisten können Yang et al. (2018) [118] mit 3.507 Beteiligten vorweisen. In der Fallgruppe reicht das mittlere Alter von 56 bis 76,2 Jahre und der männliche Anteil von 40% bis 90,4%. 13 Studien machen zum Alter der Fallprobanden keine Angabe, zwölf keine zum Geschlecht. Die Kontrollgruppen haben ein mittleres Alter von 47,5 bis 70 Jahren und männliche Probanden machen einen Anteil von 42,6% bis 86,9% aus. Informationen zum mittleren Alter fehlten bei 18 Studien, zum männlichen Anteil bei 16 Studien. Von den 29 unabhängigen Studien erfüllten 22 das Hardy-Weinberg-Equilibrium. Die übrigen sieben Studien erfüllten es nicht.

Tabelle 7: Charakteristika der Studien zum PNPLA3 148 C/G-Polymorphismus F = Fälle, K = Kontrollen, SD = Standardabweichung, HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium, Alk. = Alkohol, HBV = Hepatitis B, HCV = Hepatitis C, LC = Leberzirrhose, n.a. = nicht angegeben

Autor	Jahr	n (F)	n (K)	Lebergrund- erkrankung (F)	evtl. vorhandene Lebergrund- erkrankung (K)	mittleres Alter & SD (F)	mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (F)	Anteil männlich (K)	Ethnie (Land der Studie)	HWE
Raksayot et al. [119]	2018	530	203	unterschiedlich	LC (kein HBV + HCV) + gesund	62,4	n.a.	80%	n.a.	thailändisch	+
Stickel et al. [120]	2018	751	1165	Alk.-LC	Alk.-LC	61± 10	55 ±10	90,4%	70,1%	kaukasisch	+
Yang et al. [118]	2018	1020	4505	unterschiedlich	Alk., HBV, HCV + gesund	64± 12	n.a.	83,2%	n.a.	kaukasisch	+
Yen et al. [121]	2018	143	868	Hepatitis C	Hepatitis C	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a. (Taiwan)	-
Donati et al. [122]	2017	132	633	NAFLD	NAFLD	67±8,8	47,5±12,3	81,1%	74,2%	italienisch	-
Gao et al. [123]	2017	408	358	Hepatitis B	gesund	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	chinesisch	+
Hai et al. [124]	2017	130	542	Hepatitis C	Hepatitis C	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	asiatisch	+
Seko et al. [117]	2017	10	80	NASH	NAFLD	73±10,3	n.a.	40%	n.a.	japanisch	+
Balasus et al. [125]	2016	170	304	unterschiedlich	gesund	70,2±8,0	56,6±8,1	58,2%	70,4%	kaukasisch	+
Casper et al. [126]	2016	44	174	unterschiedlich	ohne Leber- erkrankung	68± 9,7	59	76%	50%	n.a. (Deutschland)	+
Falleti et al. [127]	2016	150	589	LC (Alkohol + viral)	LC (Alkohol + viral) + gesund	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	kaukasisch	+
Ueyama et al. [128]	2016	59	330	Diabetes mellitus Typ 2	Diabetes mellitus Typ 2	76,2±7,5	70±10,9	64,4%	49,4%	japanisch	+
Khlaiphuengsin et al. [129]	2015	388	200	unterschiedlich	gesund	60,2	47,5±5,2	84%	55,5%	thailändisch	+

Nakaoka et al. [130]	2015	48	183	Hepatitis C	Hepatitis C	70,5±7,8	60,9±11,2	52,1%	42,6%	japanisch	+
Ezzikouri et al. [131]	2014	101	336	Hepatitis C	Hepatitis C + gesund	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	marokkanisch (gesunde gemischt berberisch + arabisch)	+
Friedrich et al. [132]	2014	86	2115	LC	LC + gesund	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	kaukasisch	+
Liu et al. [133]	2014	100	1751	NAFLD	NAFLD + gesund	70,3±8,0	n.a.	82%	n.a.	kaukasisch	+
Guyot et al. [116]	2013a	66	213	Alk.-LC	Alk.-LC	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	kaukasisch	+
Guyot et al. [116]	2013b	93	160	HCV-LC	HCV-LC	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	kaukasisch	-
Hassan et al. [134]	2013	257	494	unterschiedlich	gesund (Alter ±5J. + Geschlecht abgestimmt)	62,4±0,8	60,4±0,5	68,5%	68%	amerikanisch, teilweise kaukasisch	+
Valenti et al. [135]	2013	460	257	unterschiedlich	gesund	66±9	48±12	78,9%	78,6%	n.a. (Italien)	-
Burza et al. [136]	2012	9	3464	adipös	adipös	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	schwedisch	+
Hamza et al. [137]	2012	129	130	LC	LC (Alter ±3J. + Geschlecht abgestimmt)	64,6±8,9	61,4±10	88,4%	86,9%	französisch	-
Trepo et al. [70]	2012a	39	286	Alk.-LC	Alk.-LC	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	belgisch	-
Trepo et al. [70]	2012b	106	140	Alk.-LC	Alk.-LC	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	französisch	-

Corradini et al. [138]	2011	90	131	HCV-LC	HCV-LC	60,2±8,7	56,7±12,1	71,1%	58,8%	kaukasisch	+
Falleti et al. [139]	2011	141	770	LC	LC + gesund	n.a.	n.a.	85,8%	69,7%	kaukasisch	+
Nischalke et al. [140]	2011	161	351	LC	LC (Alter + Geschlecht abgestimmt) + gesund	56	47,6	71,4%	63%	kaukasisch	+
Valenti et al. [141]	2011	50	454	Hepatitis C	Hepatitis C + gesund	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	kaukasisch	+

Abbildung 25 und 26 zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse zum SNP PNPLA3 C148G-Polymorphismus für das dominante (CC vs. CG+GG) und rezessive Modell (CC+CG vs. GG) anhand von Forest Plots. Für beide Modelle kam das Random effects-Modell zum Einsatz und ermittelte für das dominante Modell eine Odds Ratio von 1,59 (95%-CI 1,38-1,83) und für das rezessive eine OR = 2,40 (95%-CI 2,01-2,88). Die Ergebnisse der Metaanalyse sind somit beide statistisch signifikant. Sowohl für das dominante als auch rezessive Modell zeigen die angefertigten Funnel Plots eine gleichmäßige Verteilung auf (Abbildung 27 und 28). Auch der Egger-Test schließt einen Publikationsbias mit $p = 0,44$ (dominant) und $p = 0,06$ (rezessiv) aus.

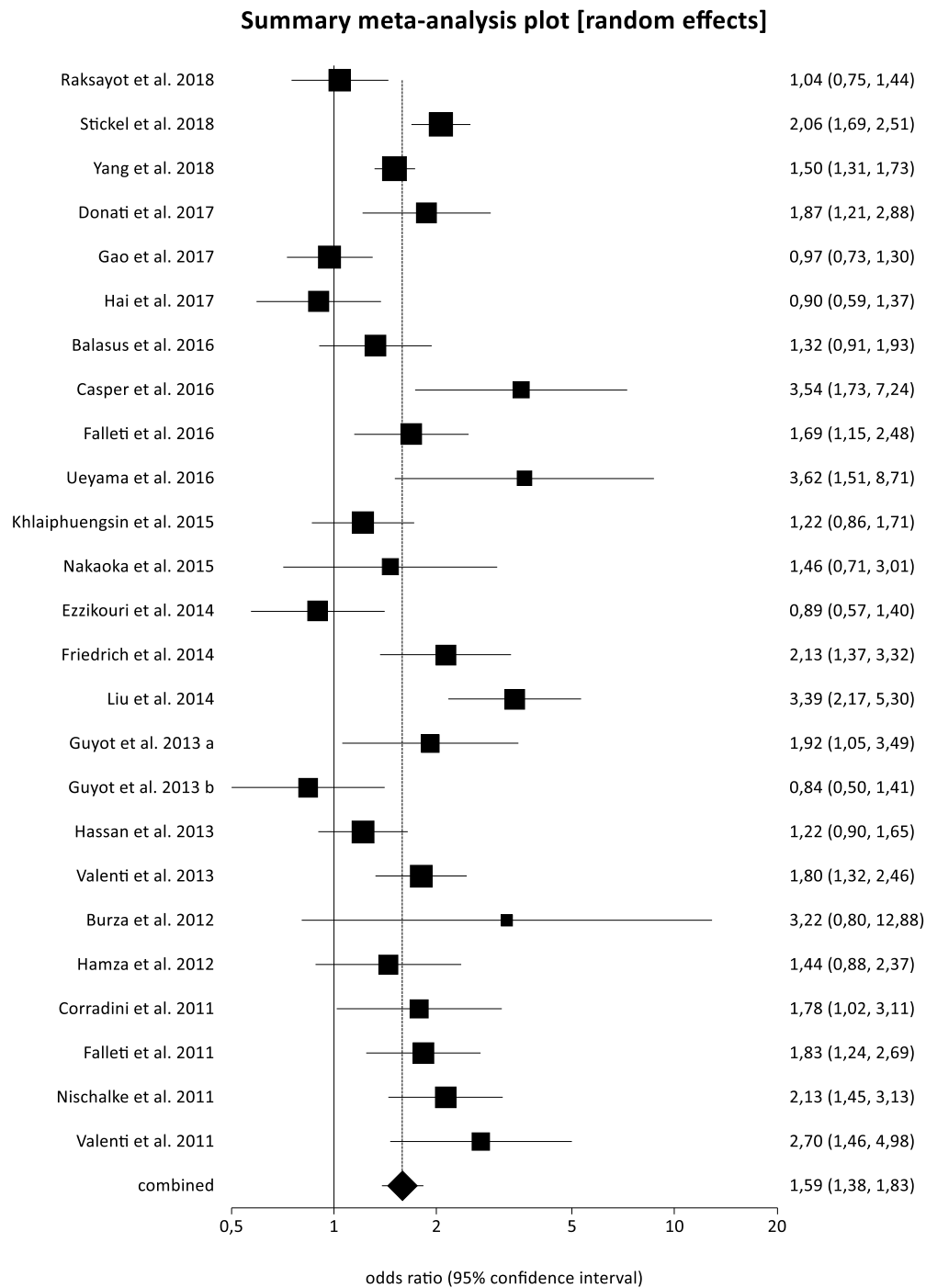


Abbildung 25: Forest Plot zum PNPLA3 C148G-Polymorphismus (CC vs. CG+GG)

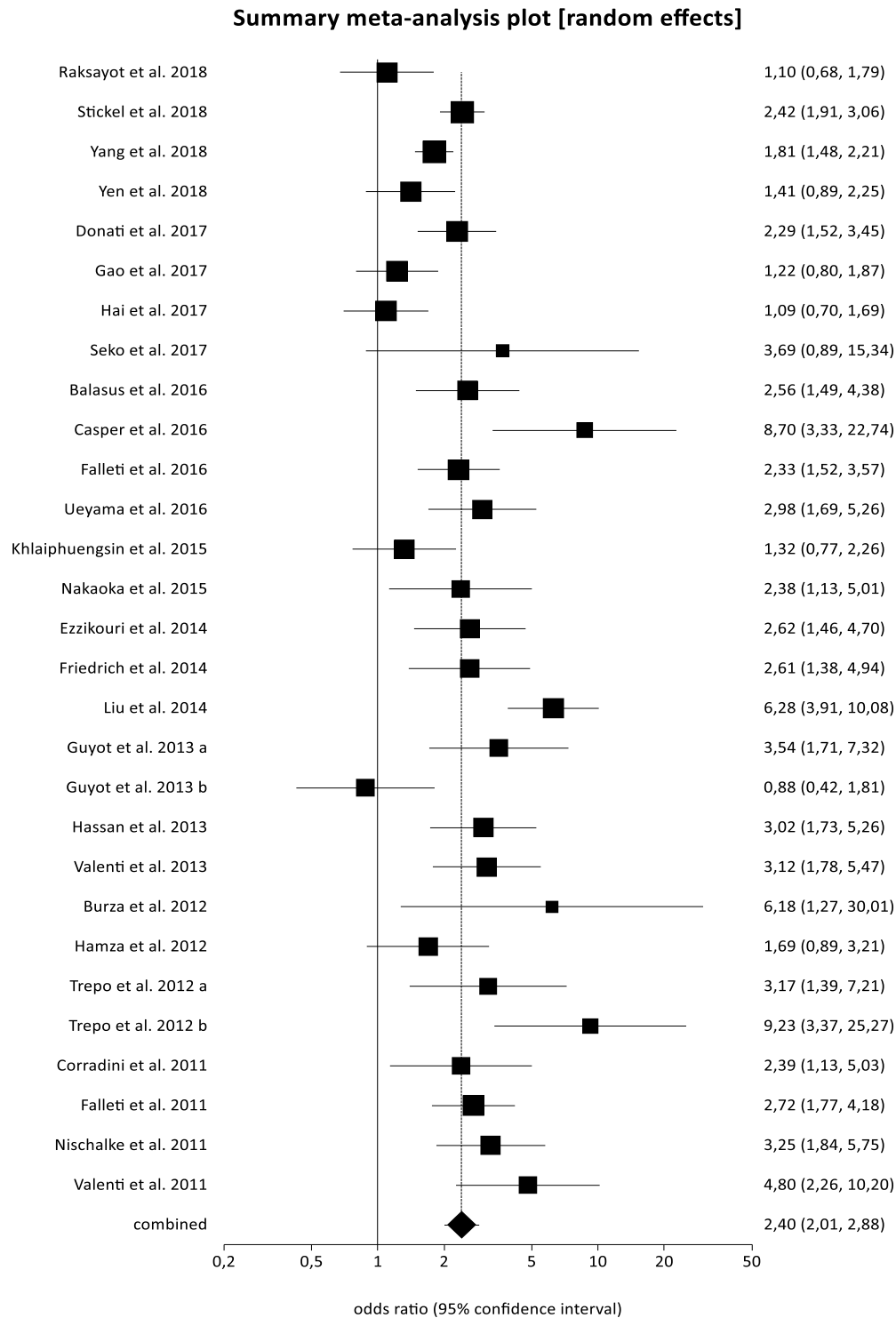


Abbildung 26: Forest Plot zum PNPLA3 C148G-Polymorphismus (CC+CG vs. GG)

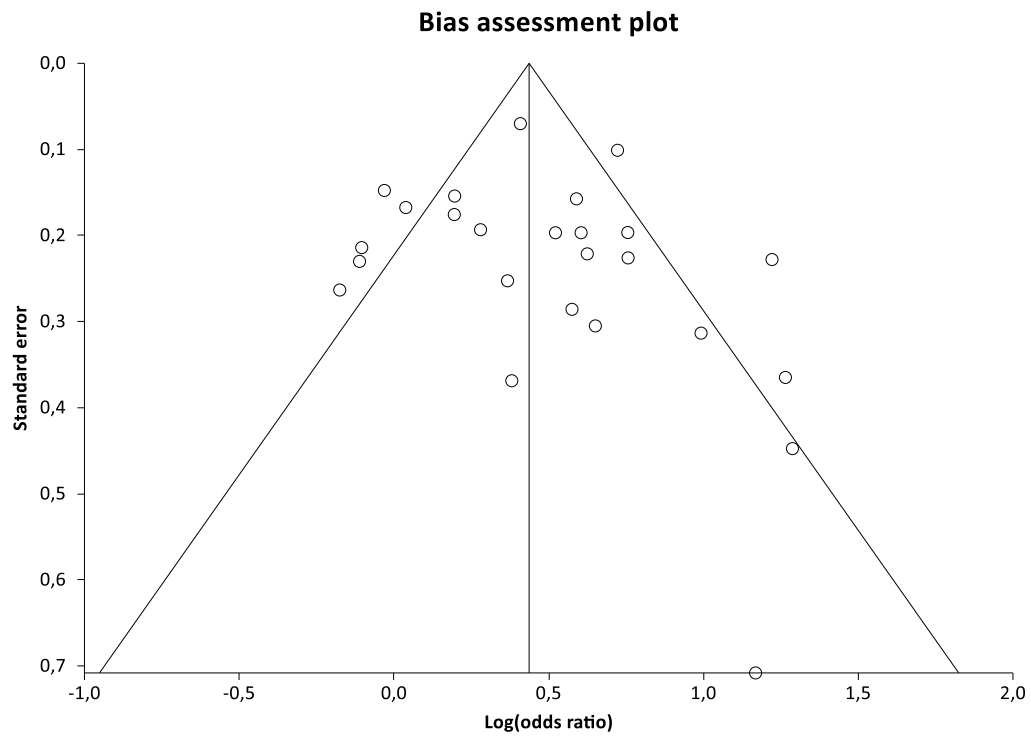


Abbildung 27: Forest Plot zum PNPLA3 C148G-Polymorphismus (CC vs. CG+GG)

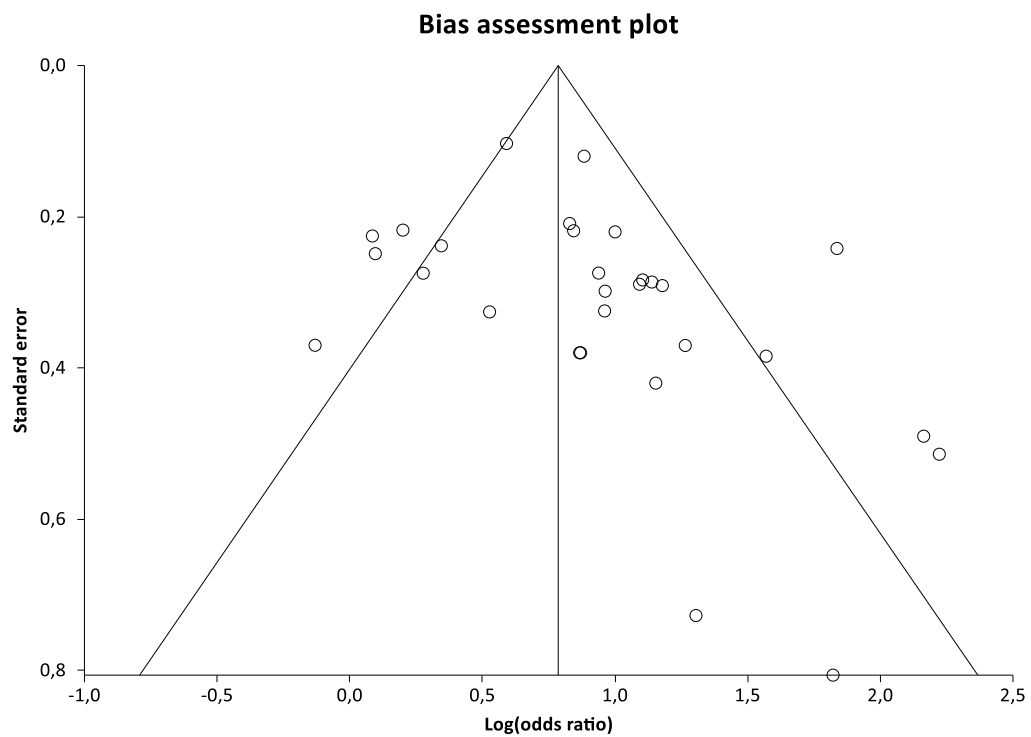


Abbildung 28: Forest Plot zum PNPLA3 C148G-Polymorphismus (CC+CG vs. GG)

Sieben Studien wurden für eine Sensitivitätsanalyse zu einem erfüllten Hardy-Weinberg-Equilibrium ausgeschlossen. Die statistische Signifikanz der Metaanalyse bestätigte sich mit einer OR = 1,62 (95%-CI 1,38-1,90) im dominanten Modell und OR = 2,47 (95%-CI 2,01-3,03) im rezessiven Modell (s. Anhang Abbildung 58 und 59).

Daneben wurden noch Sensitivitätsanalysen zur Ethnie erstellt. In den Studien, die ausschließlich asiatische Probanden untersuchten, wurde im dominanten Modell eine Odds Ratio von 1,09 (95%-CI 0,93-1,28) berechnet und im rezessiven Modell von 1,53 (95%-CI 1,11-2,11) (s. Anhang Abbildung 60 und 61). Während das Ergebnis im rezessiven Modell weiterhin statistisch signifikant ist, ist es im dominanten Modell nun nicht mehr. Hinsichtlich der kaukasischen Ethnie sind die Ergebnisse zu dieser Sensitivitätsanalyse weiterhin statistisch signifikant. Im dominanten Modell ergab sich eine Odds Ratio von 1,83 (95%-CI 1,54-2,16), im rezessiven von 2,84 (95%-CI 2,29-3,51) (s. Anhang Abbildung 62 und 63).

Darüber hinaus konnten aufgrund ausreichender Studienlage Sensitivitätsanalysen im Hinblick auf die Lebergrunderkrankung durchgeführt werden.

In den sieben Studien, die Hepatitis-C-Infizierte in ihrer Fall- wie auch Kontrollgruppe führten, wurde eine Odds Ratio von 1,17 (95%-CI 0,88-1,55) im dominanten Modell und von 1,75 (95%-CI 1,36-2,25) im rezessiven Modell ermittelt (s. Anhang Abbildung 64 und 65). Für Hepatitis-C-Infizierte ist das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse im dominanten Modell nun nicht mehr statistisch signifikant. Aus dem rezessiven Modell hingegen resultiert weiterhin eine statistische Signifikanz.

Sechs Studien beinhalteten Probanden mit einer alkoholischen Lebererkrankung. Hier berechnete sich im dominanten Modell eine Odds Ratio von 1,96 (95%-CI 1,70-2,27) und im rezessiven Modell eine Odds Ratio von 2,31 (95%-CI 1,95-2,72) (s. Anhang Abbildung 66 und 67). Somit kann auch nach Spezifizierung auf das Kriterium der alkoholischen Lebererkrankung ein statistisch signifikantes Ergebnis zum Vorschein gebracht werden. Das Ergebnis der Metaanalyse wird hierdurch nicht beeinflusst.

Sieben Studien erwähnten unmissverständlich, dass ihre Fall- wie auch Kontrollprobanden unter einer Leberzirrhose litten. Die Sensitivitätsanalyse hierzu generierte im dominanten Modell eine Odds Ratio von 1,52 (95%-CI 1,27-1,83) und im rezessiven eine OR = 1,94 (95%-CI 1,55-2,43) (s. Anhang Abbildung 68 und 69). Auch hier bestätigt sich die statistische Signifikanz der Metaanalyse in beiden Modellen.

5.7 STAT3 Polymorphismus

Drei verschiedene Studien aus China und Thailand erbrachte die Durchsicht und Selektion der Literatur zum Einzelnukleotid-Polymorphismus von STAT3 rs1053004 T/C. 1.419 Fälle stehen 3.088 Kontrollen gegenüber. Zwei Studien untersuchten Probanden aus dem asiatischen Raum, während die dritte keine Angaben hierzu machte. Eine Metaanalyse zu diesem SNP wurde nicht gefunden. Der Ablauf der Literaturrecherche wird mittels Flow-Chart (Abbildung 29) dargestellt und die Kennzeichen der verschiedenen Studien in Tabelle 8 zusammengestellt.

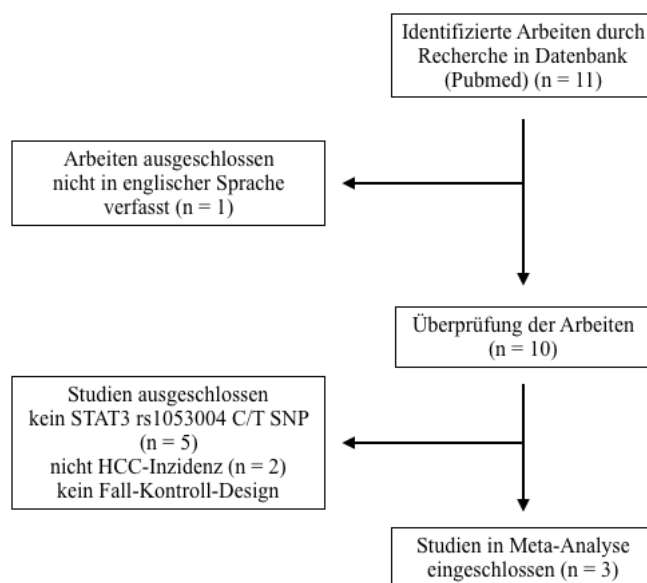


Abbildung 29: Flow-Chart zum STAT3 rs1053004 T/C Polymorphismus

Alle Studien erfüllen das Fall-Kontroll-Design und umfassen 650 in der kleinsten Studie bis 3.023 Probanden in der größten. Alle Fallpatienten waren mit Hepatitis B infiziert und sahen sich gemischten Kontrollgruppen gegenüber. Das mittlere Alter liegt bei 52,9 und 55,5 Jahren in der Fallgruppe und 51,4 und 53,3 Jahren in der Kontrollgruppe. Der männliche Anteil beträgt 81,5% und 84,6% (Fälle) und 69,2% und 72,1% (Kontrolle). Eine Studie machte weder Angaben zum Alter noch zum Geschlecht. Zwei von den drei Studien erfüllen das Hardy-Weinberg-Equilibrium, während die Publikation von Xie et al. (2013) [50] dies nicht tut.

Tabelle 8: Charakteristika zum STAT3 rs1053004 T/C-Polymorphismus F = Fälle, K = Kontrollen, SD = Standardabweichung, HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium, HBV = Hepatitis B, HCV = Hepatitis C, LC = Leberzirrhose, n.a. = nicht angegeben

Autor	Jahr	n (F)	n (K)	Lebergrund- erkrankung (F)	evtl. vorhandene Lebergrund- erkrankung (K)	mittleres Alter & SD (F)	mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (F)	Anteil männlich (K)	Ethnie (Land der Studie)	HWE
Li et al. [142]	2018	187	647	Hepatitis B	Hepatitis B (±LC) + ausgeheilte HBV + gesund	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	chinesisch	+
Chanthra et al. [59]	2015	211	439	Hepatitis B	Hepatitis B + gesund	55,5±9,6	51,4	81,5%	69,2%	thailändisch	+
Xie et al. [50]	2013	1021	2002	Hepatitis B	Hepatitis B + gesund	52,9±11,2	53,3	84,6%	72,1%	n.a. (China)	-

In Abbildung 30 und 31 sind die Ergebnisse der Metaanalyse zum dominanten und rezessiven Modell mittels Forest Plots zu sehen. Unter Verwendung des Fixed effects-Modells für das dominante Modell (TT vs. TC+CC) ergab sich eine Odds Ratio von 1,15 (95%-CI 1,01-1,31). Für das rezessive Modell (TT+TC vs. CC) fand hingegen das Random effects-Modell Anwendung mit einer ermittelten Odds Ratio von 1,29 (95%-CI 0,88-1,90). So zeigt sich im dominanten Modell ein statistisch signifikantes Ergebnis, im rezessiven Modell jedoch keins. Ein Funnel Plot konnte nicht erstellt und auch kein Egger-Test angewandt werden, da nur drei Studien zu diesem SNP gefunden werden konnten. Folglich konnte nicht ermittelt werden, ob ein Publikationsbias vorliegt. Insgesamt ist zu beachten, dass bei dieser geringen Studienanzahl die Aussage über den Effektschätzer äußerst gering ist.

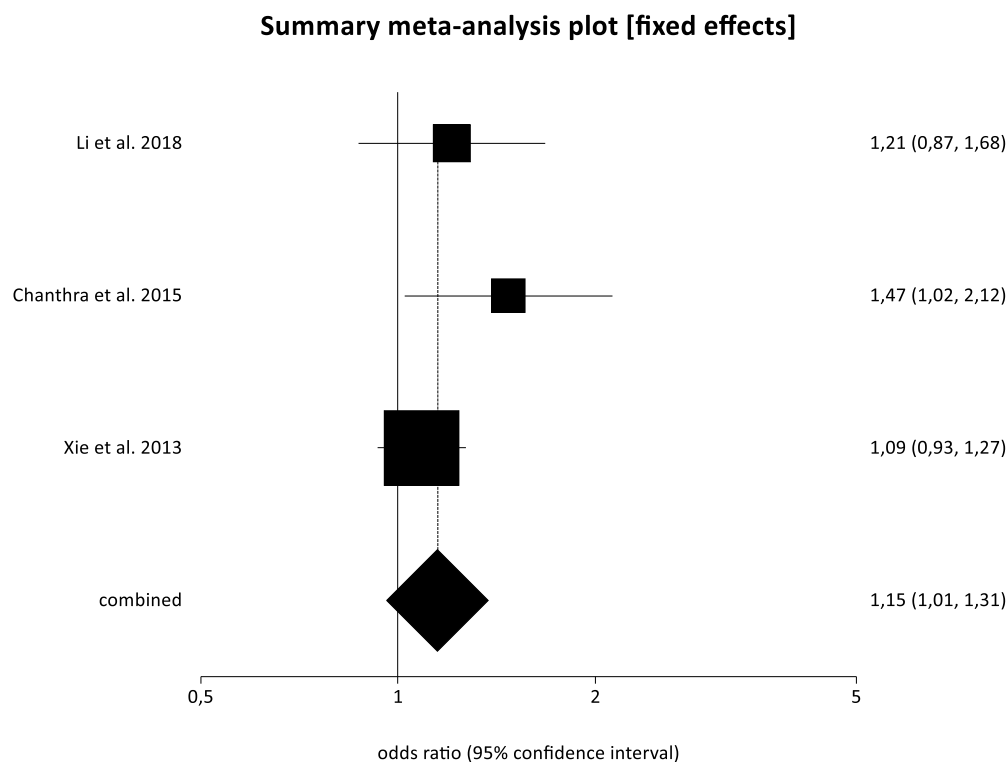


Abbildung 30: Forest Plot zum *STAT3* rs1053004 T/C-Polymorphismus (TT vs. TC+CC)

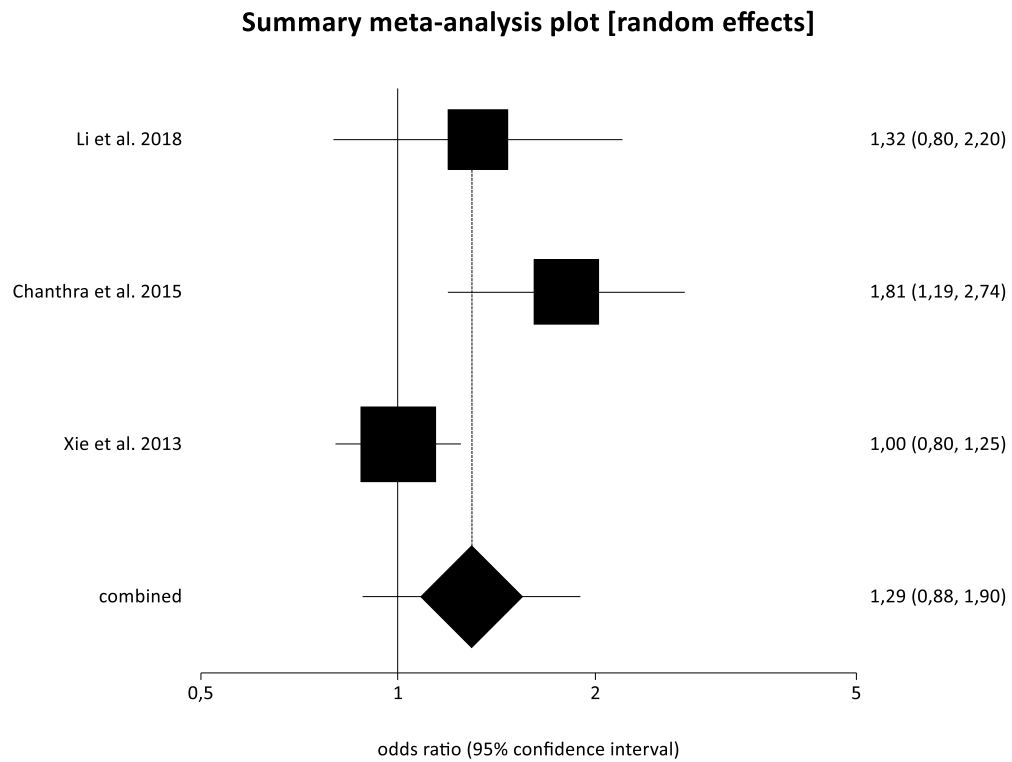


Abbildung 31: Forest Plot zum *STAT3* rs1053004 T/C-Polymorphismus (TT+TC vs. CC)

5.8 TNF α Polymorphismus

Die Suche nach dem Zusammenhang vom TNF α -308 G/A-Polymorphismus mit hepatozellulärem Karzinom lieferte 34 Studien aus 14 Ländern mit 5.709 Fällen und 9.780 Kontrollen. 14 Arbeiten analysierten asiatische, acht kaukasische und eine schwarze, hispanische und nicht-hispanisch-weiße Probanden. Die Angabe zur Ethnie fehlte in zwölf Studien. Ein Flow-Chart zeigt den Ablauf der Literaturrecherche (Abbildung 32) und Tabelle 9 die Charakteristika der einzelnen Studien.

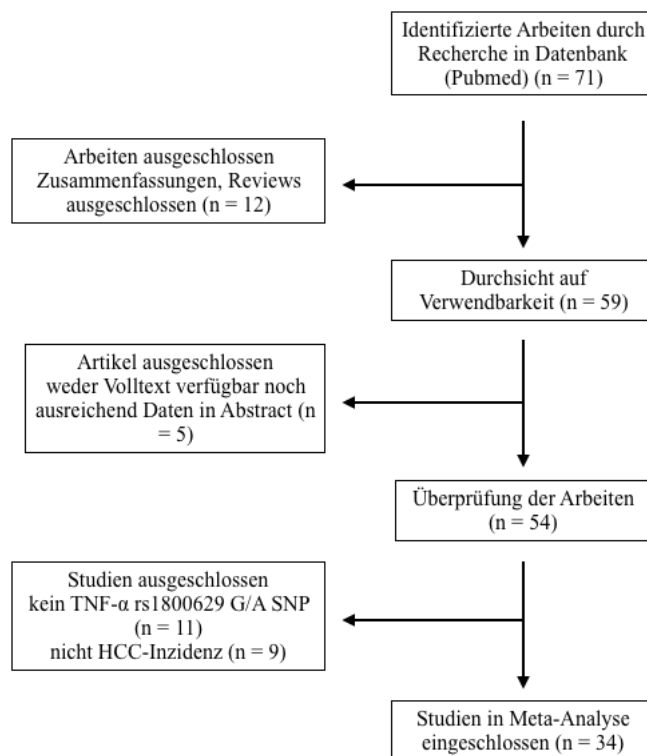


Abbildung 32: Flow-Chart zum TNF α -308 G/A Polymorphismus

Die Studien erfolgten im Fall-Kontroll-Design. Hepatitis-C-infiziert waren die Probanden beider Gruppen in zwei Studien und Hepatitis-B-infiziert in vier. Acht Studien enthielten Hepatitis-B-Infizierte in ihrer Fallgruppe und stellten sie verschiedenen Kontrollprobanden gegenüber. Dies war auch in vier weiteren Studien der Fall, allerdings handelte es sich dabei um Hepatitis C. Unterschiedliche Lebererkrankungen spielten in elf Studien eine Rolle und fünf machten keine Angaben hierzu. Unter all diesen Studien existierten zwei, die explizit angaben, dass ihre Probanden in beiden Kohorten an Leberzirrhose erkrankt waren. Die kleinste Studie beinhaltet 135 und die größte 1.513 Studienteilnehmer. Das mittlere Alter reicht von 32 bis 65,9 Jahre bei den Fallprobanden und 33,3 bis 59,5 bei den Kontrollen. Zwölf Arbeiten nannten das mittlere Alter in beiden Gruppen nicht, zwei weitere nicht in der Kontrollgruppe. Der niedrigste männliche Anteil liegt bei 46,9% (Fälle) und 45% (Kontrolle). Der höchste männliche Anteil wiederum bei 100% (Fälle) und 85,8% (Kontrolle). Die

Information zur Geschlechtszugehörigkeit fehlte in sechs Studien sowohl für die Fälle als auch Kontrollen und in einer weiteren noch alleine für die Kontrollkohorte.

Während alle 34 Arbeiten für das dominante Modell genutzt werden konnten, gelang dies nicht für das rezessive Modell bei 18 Studien. Drei Studien differenzierten nicht zwischen den Genotypen GG+GA, sondern nannten nur wer AA-Träger und Nicht-AA-Träger war. Teilnehmer des AA-Genotyps fehlten in 15 weiteren Studien und machten die Berechnung der Odds Ratio im rezessiven Modell unmöglich. Nur fünf der 34 Arbeiten erfüllten das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht. Somit erfüllten es die restlichen 29 Studien.

Tabelle 9: Charakteristika der Studien zum TNF α -308 G/A-Polymorphismus F = Fälle, K = Kontrollen, SD = Standardabweichung, HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium, Alk. = Alkohol, HBV = Hepatitis B, HCV = Hepatitis C, LC = Leberzirrhose, n.a. = nicht angegeben

Autor	Jahr	n (F)	n (K)	Lebergrund- erkrankung (F)	evtl. vorhandene Lebergrund- erkrankung (K)	mittleres Alter & SD (F)	mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (F)	Anteil männlich (K)	Ethnie (Land der Studie)	HWE
Tsai et al. [143]	2017	200	200	HBV-LC	HBV-LC	56	56	82%	82%	chinesisch	+
Aroucha et al. [144]	2016	108	280	Hepatitis C	Hepatitis C	62,7 \pm 8,7	57	68,5%	45%	n.a. (Brasilien)	+
Azar et al. [145]	2016	409	483	Hepatitis B	gesund	32 \pm 8,6	36 \pm 8,4	74,3%	55,5%	iranisch	-
Li et al. [146]	2016	88	82	unterschiedlich (v.a. HBV)	gesund	51,4	53,3	81,8%	81,7%	chinesisch	+
Jin et al. [147]	2015	224	206	Hepatitis B	HBV-LC	52	55	75,9%	69,4%	n.a. (Südkorea)	+
Sghaier et al. [148]	2015	15	285	Hepatitis B	Hepatitis B \pm LC + gesund	49	n.a.	100%	66,3%	tunesisch	+
Shin et al. [149]	2015	157	201	unterschiedlich	gesund	56 \pm 11,1	54 \pm 11,2	76,4%	73,6%	n.a. (Südkorea)	+
Yang et al. [150]	2015	298	889	n.a.	gesund	52,3 \pm 4,5	55,4 \pm 4,9	71,5%	71,5%	n.a. (Taiwan)	-
Feng et al. [151]	2014	753	760	unterschiedlich	gesund	53,3	52,9	62%	59,2%	chinesisch	+
Rizk et al. [152]	2014	50	120	Hepatitis C	Hepatitis C + gesund	57,6 \pm 5,3	56,2 \pm 7,2	62%	55,8%	n.a. (Ägypten)	-
Saxena et al. [153]	2014	59	323	Hepatitis B	Hepatitis B \pm LC + inaktive HBV + gesund	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a. (Indien)	+
Tarhuni et al. [154]	2014	91	253	HCV-LC	HCV-LC	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	kaukasisch	-

Teixeira et al. [155]	2013	112	202	unterschiedlich	gesund	55,6±11,5	33,3±8,3	82,1	71,8	n.a. (Brasilien)	+
Radwan et al. [156]	2012	128	312	Hepatitis C	Hepatitis C + gesund	59,3±8,3	58,3	46,9%	56,4%	ägyptisch	+
Shi et al. [157]	2012	73	117	n.a.	gesund	n.a.	n.a.	61,6%	63,2%	n.a. (China)	+
Talaat et al. [158]	2012	45	90	Hepatitis C	Hepatitis C-LC + gesund	58± 2	49± 3,6	80%	60%	ägyptisch	-
Yang et al. [159]	2012	620	625	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	asiatisch	+
Chen et al. [160]	2011	126	126	Hepatitis B	gesund	49,6±10,5	49,8±9,9	78,6%	78,6%	chinesisch	+
Shi et al. [161]	2011	88	88	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	asiatisch	+
Wang et al. [162]	2010	230	725	Hepatitis B	Hepatitis B ± LC +asymptomatische HBV + ausgeheilte HBV	n.a.	n.a.	84,8%	61,2%	chinesisch	+
Akkiz et al. [163]	2009	110	110	unterschiedlich	gesund	57,4±11	57,4±11	80,9%	80,9%	türkisch	+
Jeng et al. [164]	2009	200	200	unterschiedlich	gesund (abgestimmt Alter ±5J. + Geschlecht)	57	55	81,5%	81,5%	chinesisch	+
Ognjanovic et al. [165]	2009	120	230	unterschiedlich	gesund (Alter ±5J. + Geschlecht abgestimmt)	60,5±10,3	59,5±10,7	68,3%	60,4%	schwarz, hispanisch und nicht- hispanisch- weiße	+

Song et al. [166]	2009	81	78	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a. (China)	+
Sakamoto et al. [167]	2008	209	656	unterschiedlich	unterschiedlich (HBV, HCV, Alkohol) + gesund	n.a.	n.a.	67,5%	58,7%	n.a. (Japan)	+
Jeng et al. [168]	2007	108	108	unterschiedlich	gesund (Alter $\pm 5J.$ + Geschlecht abgestimmt)	n.a.	n.a.	71,3%	71,3%	chinesisch	+
Kummee et al. [169]	2007	50	350	Hepatitis B	Hepatitis B + ausgeheilte HBV + gesund	57,5 \pm 14,2	42,3	76%	56%	n.a. (Thailand)	+
Chen et al. [170]	2005	572	381	Hepatitis B	Hepatitis B (Alter + Geschlecht abgestimmt)	52,3 \pm 12,7	53 \pm 12,5	85,8%	85,8%	n.a. (Taiwan)	+
Migita et al. [171]	2005	48	188	Hepatitis B	Hepatitis B	62,5 \pm 8,9	51,5 \pm 15,6	81,3%	67,6%	japanisch	+
Niro et al. [172]	2005	30	229	Hepatitis B	Hepatitis B + asymptomatische HBV + ausgeheilte HBV	63,3 \pm 4,8	47,9	96,7%	79,5%	n.a. (Italien)	+
Ho et al. [173]	2004	74	289	unterschiedlich	unterschiedlich	n.a.	n.a.	77%	61,6%	taiwanesisch	+
Ben-Ari et al. [174]	2003	10	125	Hepatitis B	Hepatitis B + ausgeheilte Hepatitis B + gesund	65,9 \pm 8,5	n.a.	70%	n.a.	kaukasisch	+
Heneghan et al. [175]	2003	98	265	unterschiedlich	gesund (teilweise Alter + Geschlecht auf F abgestimmt)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	chinesisch + kaukasisch	+

Wang et al. [176]	2003	125	204	Hepatitis C	Hepatitis C + gesund	n.a.	n.a.	72,8%	63,2%	japanisch	+
----------------------	------	-----	-----	-------------	-------------------------	------	------	-------	-------	-----------	---

Die Ergebnisse der Metaanalyse werden in Forest Plots dargestellt (Abbildung 33 und 34). Für beide Modelle wurde das Random effects-Modell verwendet und hierbei eine Odds Ratio von 1,67 (95%-CI 1,33-2,09) für das dominante (GG vs. GA+AA) und eine OR = 2,22 (95%-CI 1,44-3,41) für das rezessive Modell (GG+GA vs. AA) ermittelt. Die Resultate sind folglich statistisch signifikant. Um einen möglicherweise vorhandenen Publikationsbias ausschließen zu können, erfolgte die Erstellung von Funnel Plots, welche zu beiden Analysen eine relativ symmetrische Verteilung aufzeigen (Abbildung 35 und 36). Der Egger-Test ergab für das dominante Modell einen p-Wert von 0,86 und für das rezessive Modell einen p-Wert von 0,08. Das Vorliegen eines Publikationsbias kann somit ausgeschlossen werden.

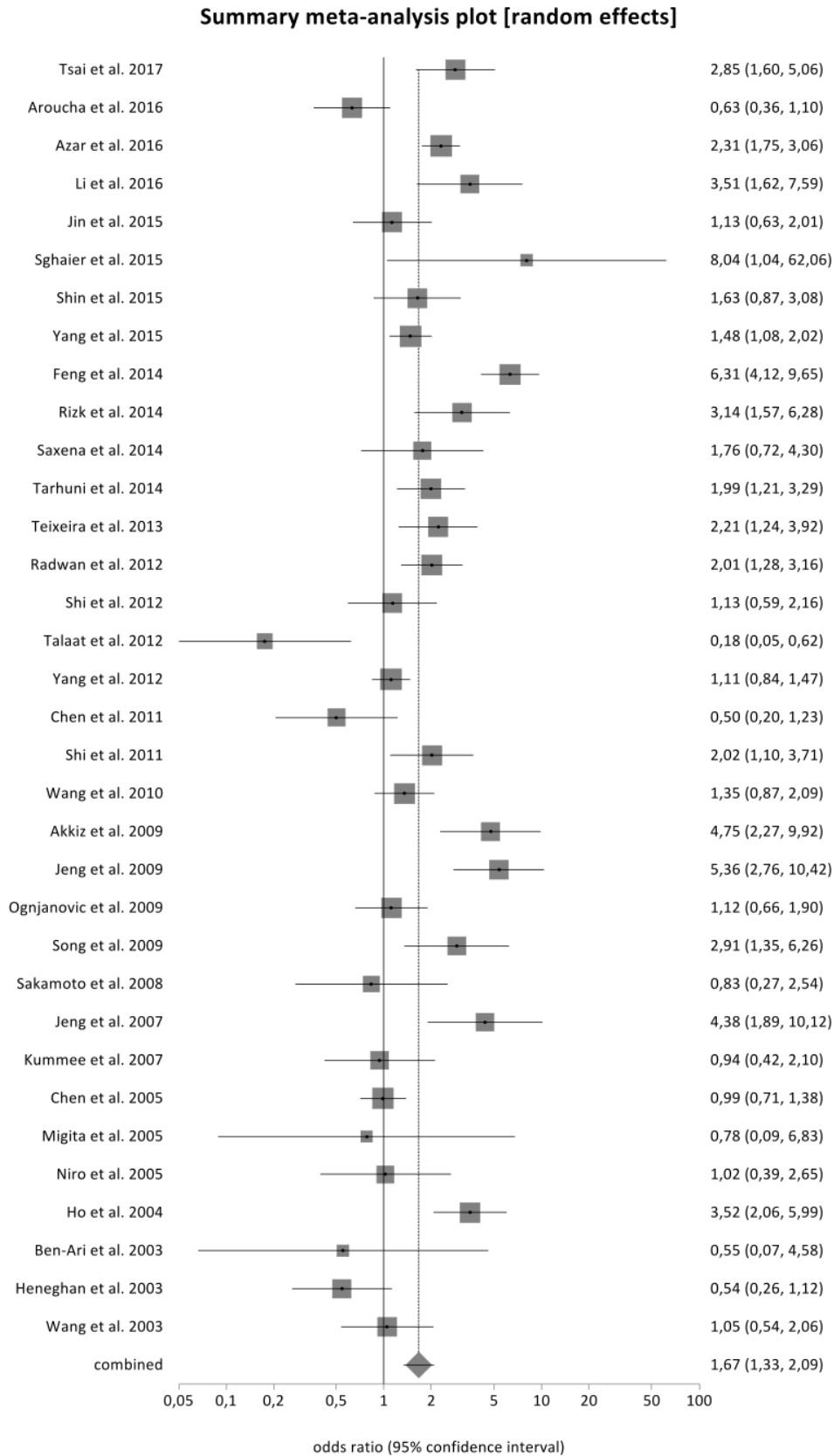


Abbildung 33: Forest Plot zum $TNF\alpha$ -308 G/A-Polymorphismus (GG vs. GA+AA)

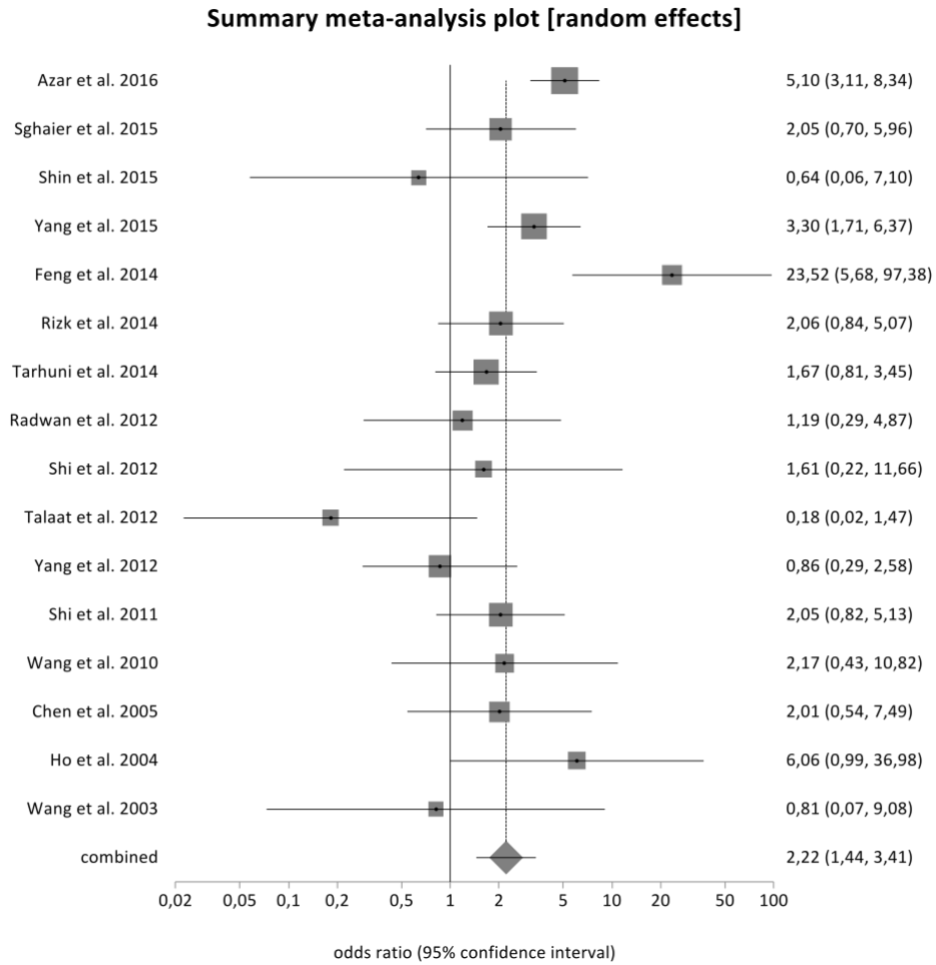


Abbildung 34: Forest Plot zum $TNF\alpha$ -308 G/A-Polymorphismus (GG+GA vs. AA)

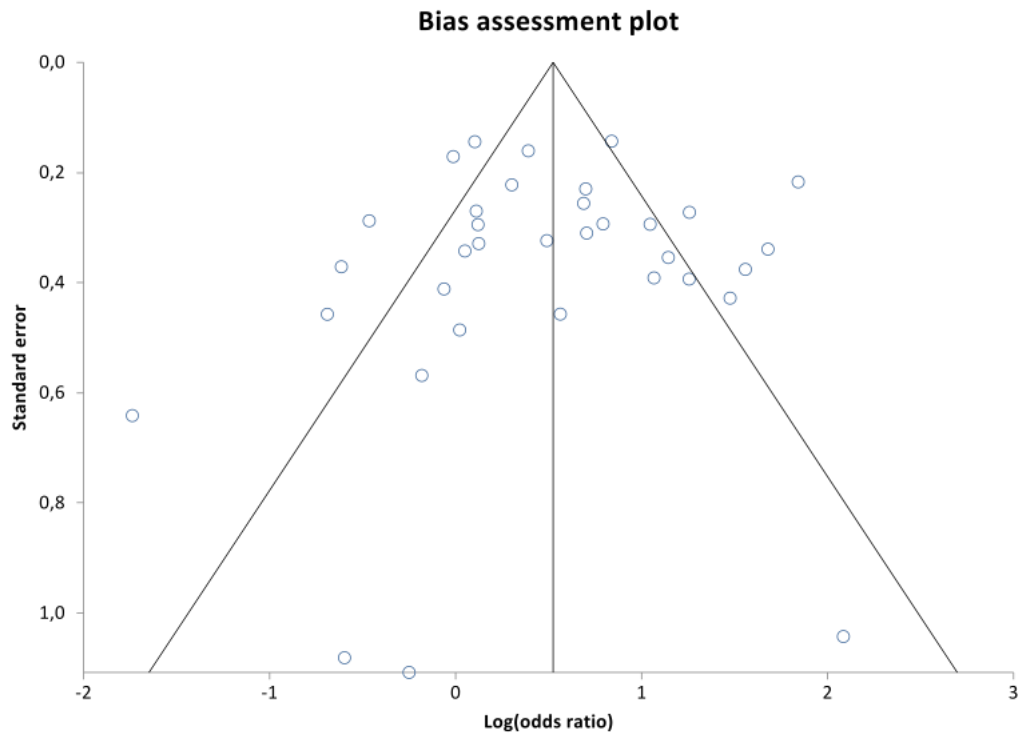


Abbildung 35: Funnel Plot zum $TNF\alpha$ -308 G/A-Polymorphismus (GG vs. GA+AA)

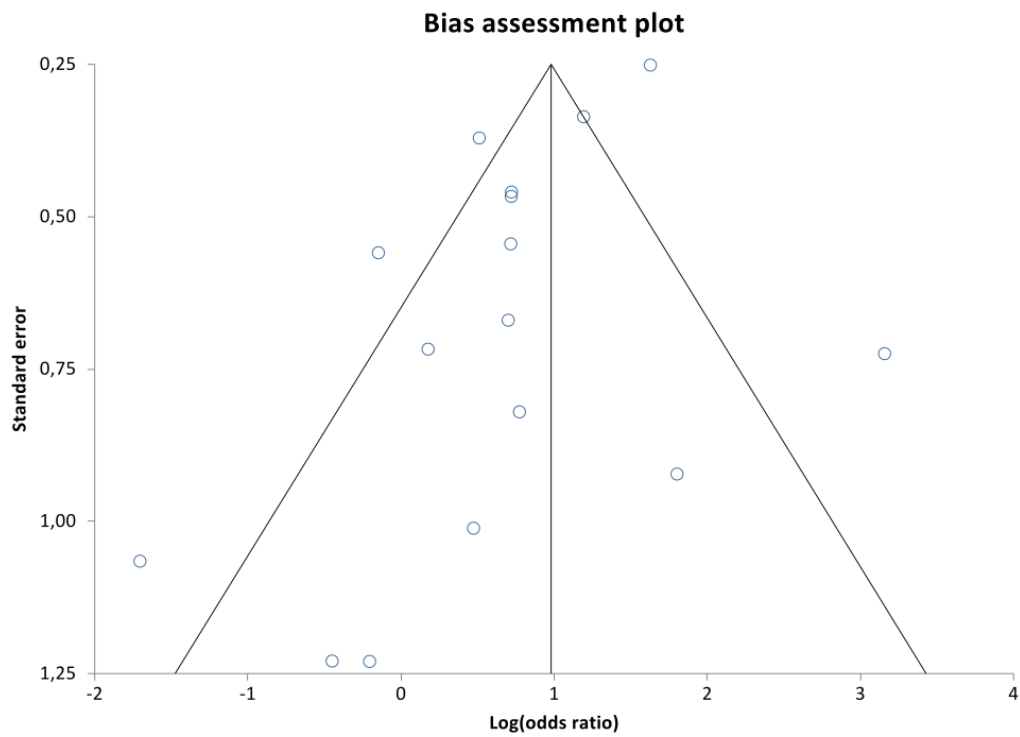


Abbildung 36: Funnel Plot zum $TNF\alpha$ -308 G/A-Polymorphismus (GG+GA vs. AA)

Weiterhin wurde eine Sensitivitätsanalyse zu Studien durchgeführt, die das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllten. Die Odds Ratio ergab im dominanten Modell 1,68 (95%-CI 1,29-2,19) und im rezessiven Modell 2,10 (95%-CI 1,38-3,18) (s. Anhang Abbildung 70 und 71). Die statistische Signifikanz aus der Metaanalyse spiegelt sich hier in beiden Modellen wider.

Darüber hinaus konnte noch eine Sensitivitätsanalyse zur asiatischen Ethnie durchgeführt werden, bei welcher im dominanten Modell eine Odds Ratio von 2,12 (95%-CI 1,37-3,28) ermittelt wurde und im rezessiven Modell eine OR = 2,81 (95%-CI 1,02-7,75) (s. Anhang Abbildung 72 und 73). Eine statistische Signifikanz ist hiermit in beiden Modellen wie in der Metaanalyse gegeben.

Zur kaukasischen Ethnie konnte eine Sensitivitätsanalyse nur im dominanten Modell vorgenommen werden, da es zum rezessiven Modell die Kriterien betreffend nur zwei Studien gab. Für das dominante Modell konnte aus vier Studien eine OR = 2,52 (95%-CI 1,74-3,65) berechnet werden und ist somit statistisch signifikant (s. Anhang Abbildung 74). Das Ergebnis der Metaanalyse wird im dominanten Modell also nicht durch die kaukasische Ethnie beeinflusst.

Im Hinblick auf die Lebergrunderkrankung der Studienteilnehmer konnte eine Sensitivitätsanalyse zu Hepatitis B vollzogen werden. Die Odds Ratio lag hier im dominanten Modell bei 1,31 (95%-CI 1,05-1,64) und im rezessiven Modell bei 2,06 (95%-CI 0,97-4,41) (s. Anhang Abbildung 75 und 76). Während also die statistische Signifikanz im dominanten Modell weiterhin vorhanden ist, ist diese im rezessiven Modell nicht mehr gegeben.

Eine Sensitivitätsanalyse zu Hepatitis-C-Infizierten ergab im dominanten Modell eine Odds Ratio von 0,99 (95%-CI 0,71-1,38) und ist folglich nicht mehr signifikant (s. Anhang Abbildung 77). Bei nur drei Studien ist allerdings die Aussagekraft des Effektschätzers ungenau. Für das rezessive Modell wurde keine Sensitivitätsanalyse erstellt, da hierzu nur zwei Studien gefunden wurden.

6 Diskussion

Das hepatozelluläre Karzinom zählt mit knapp 850.000 Neuerkrankungen 2018 als sechsthäufigste Tumorerkrankung weltweit und steht mit fast 800.000 Todesfällen durch Krebserkrankung an vierter Stelle. [2] Es wird vermutet, dass dies noch zunehmen wird und es 2030 an dritter Position der Krebstodesfälle stehen wird. [177] Auch in Deutschland rangiert es mit anderen bösartigen Neubildungen der Leber und intrahepatischen Gallengänge auf Platz acht der zehn häufigsten Todesfälle durch Krebs. [5] Da das primäre Leberzellkarzinom klinisch erst spät in Erscheinung tritt, nehmen regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen mittels Leberultraschall eine wichtige Rolle ein. Auch die Hepatitis-B-Impfung stellt eine wichtige Säule der Prävention. Für das HCC existieren einige Risikofaktoren wie die Leberzirrhose oder auch eine chronische Hepatitis-B-Infektion oder nicht-alkoholische Fettlebererkrankung als Leberzirrhose-unabhängige Risikofaktoren. [1] Doch auch genetische Komponenten werden immer mehr in Betracht gezogen, da sie die Diagnosestellung und Therapie bedeutend voranbringen könnten. Aufgrund unterschiedlicher und zum Teil widersprüchlicher Studienergebnisse wurden diese in einer Metaanalyse einander gegenübergestellt. Diese Metaanalyse untersuchte den Einfluss von acht verschiedenen Polymorphismen auf das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms anhand von 120 unabhängigen Studien mit insgesamt 23.494 Fall- und 52.308 Kontrollprobanden. Dabei wurden GRP78 rs430397G/A, IL-10 -819T/C, IL-28B rs12979860C/T, MBL2 -221C/G, MTHFR 677C/T, PNPLA3 148C/G, STAT3 rs1053004T/C und TNF α -308G/A bezüglich ihrer Assoziation analysiert.

5.1 GRP78

Glukose-reguliertes Protein 78 spielt als wichtiger Bestandteil des endoplasmatischen Retikulums eine wichtige Rolle bei der Proteinbiosynthese, insbesondere da es die Faltung von Proteinen erleichtert und deren Fehlfaltung verhindert. Außerdem gilt es als Apoptosehemmer. [10] Zum Zusammenhang des rs430397G/A-Polymorphismus mit der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms besteht leider nur eine stark limitierte Auswahl an Studien. Drei Arbeiten konnten identifiziert werden, welche diese Assoziation untersuchten.

Alle diese drei Studien konnten beim dominanten Modell (GG vs. GA+AA) eine signifikante Beeinflussung der Prädisposition für das hepatozelluläre Karzinom nachweisen, während im rezessiven Modell (GG+GA vs. AA) in keiner dieser Studien ein statistisch signifikanter Einfluss ermittelt wurde. Beachtet werden sollte jedoch, dass der Ausgang der Studien von Balasus et al. (2016) [125] und Zhu et al. (2009) [73] verzerrt worden sein könnte, da die Kontrollgruppen in beiden Untersuchungen nur

aus gesunden Probanden bestanden. Außerdem liegt das mittlere Alter der Kontrollpersonen in zwei Studien mehr als zehn Jahre unter dem der Fallprobanden. [71], [72] Bei nur drei Publikationen insgesamt lässt sich schwer sagen, inwieweit es hierdurch zu einer Verzerrung gekommen sein könnte. Die Ergebnisse der drei Studien ähneln sich im dominanten Modell. Im rezessiven Modell sind sie etwas unterschiedlicher und die Konfidenzintervalle von Balasus et al. (2016) [71] und Tomoda et al. (2012) [72] sind mit sehr wenigen Trägern des AA-Genotyps in Fall- wie Kontrollgruppe ausgesprochen breit. Alle Studien erfüllten das Hardy-Weinberg-Equilibrium.

Die Metaanalyse ergab beim dominanten Modell (GG vs. GA+AA) eine Odds Ratio von 1,46 (95%-CI 1,20-1,78) und beim rezessiven Modell schließlich eine Odds Ratio von 1,78 (95%-CI 1,03-3,08). Somit wurde bei beiden Modellen ein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt.

In der Literaturdatenbank Pubmed wurde bis dato keine Metaanalyse zu diesem Einzelnukleotidpolymorphismus publiziert. Folglich können diese Ergebnisse nicht anderen Analysen gegenübergestellt werden.

Sowohl im dominanten als auch im rezessiven Modell konnte ein erhöhtes HCC-Risiko gezeigt werden. Allerdings ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse bei nur drei Studien gering. Da die Arbeiten alle noch relativ neu sind, kann davon ausgegangen werden, dass in diesem Bereich zukünftig weiterhin geforscht wird. Daher wäre die Durchführung einer neuen Metaanalyse bei Publikationen weiterer Studien wesentlich, um ein stärker fundiertes Ergebnis zu erhalten.

5.2 IL-10

Interleukin 10 zeigt sowohl entzündungshemmende als auch proinflammatorische Aktivitäten und sein Mangel könnte die Tumorentwicklung fördern. [18], [22] Sieben Publikationen wurden insgesamt bezüglich der Assoziation zwischen IL-10 -819T/C und dem hepatozellulären Karzinom für die Metaanalyse ermittelt.

Bis auf Heneghan et al. (2003) [76] konnte keine der Publikationen weder im dominanten (TT vs. TC+CC) noch im rezessiven Modell (TT+TC vs. CC) eine statistisch signifikante Auswirkung auf die Wahrscheinlichkeit eines HCCs feststellen. Heneghan et al. (2003) [76] wies im rezessiven Modell einen signifikant protektiven Effekt nach, der sich im dominanten Modell nicht wiederfand. Aus den vorliegenden Daten lässt sich nicht direkt ableiten, woran die signifikante Protektion liegen könnte. Berücksichtigt werden sollte jedoch, dass das mittlere Alter und die Geschlechterverteilung der Kontrollkohorte nicht genannt wurden. Außerdem stellten hier gesunde Probanden einen großen Teil

der Kontrollgruppe. Zwei Publikationen enthielten mit einer Differenz des mittleren Alters von mehr als zehn Jahren relativ junge Kontrollprobanden im Vergleich zu den Fallprobanden. [78], [79] Zwei weitere Kontrollkohorten setzten sich aus lediglich gesunden Personen zusammen. [74], [77] Interessanterweise liegen die Odds Ratios dieser Arbeiten als einzige in beiden Modellen über oder nahe 1 bei nicht vorhandener Signifikanz. Zukünftige Studien sollten für eine bessere Vergleichbarkeit die Eigenschaften ihrer Probanden besser angleichen, um möglicherweise verzerrende Faktoren zu vermeiden.

Die Studienergebnisse spiegeln sich in der Metaanalyse wider: mit einer Odds Ratio von 0,91 (95%-CI 0,74-1,11) im dominanten Modell (TT vs. TC+CC) und 0,91 (95%-CI 0,71-1,18) im rezessiven Modell (TT+TC vs. CC) zeigte sich in beiden Modellen keine statistische Signifikanz. Ein möglicher Publikationsbias konnte ausgeschlossen werden.

Auch nach Durchführung einer Sensitivitätsanalyse nur mit den Studien, die das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllten, ergab die Analyse keine statistische Signifikanz. Im dominanten Modell wurde eine Odds Ratio von 0,98 (95%-CI 0,78-1,23) ermittelt, im rezessiven Modell von 0,98 (95%-CI 0,72-1,34). Im dominanten Modell wurde mit drei vorhandenen Studien noch eine Sensitivitätsanalyse zur asiatischen Ethnie vorgenommen: das Ergebnis mit einer OR von 0,95 (95%-CI 0,70-1,28) ist auch hier nicht signifikant.

Zusammenfassend ließ sich in keinem der Modelle, auch nicht in Sensitivitätsanalysen, eine statistische Signifikanz nachweisen.

Bisher veröffentlichte Metaanalysen präsentierten ähnliche Ergebnisse. Shi et al. (2016) [178] und Wei et al. (2011) [179] konnten beide keinen signifikanten Zusammenhang dieses Polymorphismus mit dem Erkrankungsrisiko belegen. Shi et al. (2016) [178] untersuchten dabei den Genotyp TT als auch das T-Allel, während Wei et al. (2011) [179] lediglich das dominante Modell betrachteten.

5.3 IL-28B

Interleukin 28B reguliert die Th1-Antwort hoch und die Th2-Antwort herunter. [28] Des Weiteren aktiviert es den JAK-STAT-Signalweg. [27] Der rs12979860CC-Genotyp ist mit Leberentzündung und -fibrose assoziiert. [26] Mehrere Studien überprüften die Auswirkung des rs12979860C/T-Polymorphismus auf die HCC-Prävalenz. Die Metaanalyse zu diesem Zusammenhang untersuchte hierfür 21 unabhängige Studien.

15 Publikationen konnten im dominanten Modell (CC vs. CT + TT) keinen signifikanten Zusammenhang ermitteln, während vier weitere Arbeiten ein signifikant erhöhtes Risiko feststellten. Dabei ragen zwei Studien, Chang et al. (2018) [83] mit OR 3,93 (95%-CI 2,55-6,05) und Ibrahim et al. (2016) [67] mit OR 6,00 (95%-CI 1,60-22,46), mit ihren Werten für das dominante Modell heraus. Von Ibrahim et al. (2016) [67] war der Volltext leider nicht verfügbar, wodurch sich schwer vermuten lässt, woran dies liegen könnte. Chang et al. (2018) [83] fassten die Genotypen CT+TT zusammen. Dadurch ließ sich das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht berechnen, welches einen Hinweis für das Vorliegen bzw. Nichtvorliegen einer idealen Population hätte liefern können. Im rezessiven Modell (CC+CT vs. TT) kamen vier Studien zu einem signifikant erhöhten Risiko und zehn Arbeiten konnten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ermitteln. Buivydienė et al. (2018) [82] eruierten sogar ein signifikant verringertes Risiko mit einer allerdings sehr geringen Fall- und Kontrollpopulation von 21 und elf Probanden. Die Publikationen von Akkiz et al. (2014) [88] und Wang et al. (2012) [96] enthielten lediglich gesunde Probanden in der Kontrollkohorte und die Kontrollteilnehmer in den Arbeiten von Zekri et al. (2014) [90] und Ren et al. (2012) [95] waren mit einem mittleren Alter von Ende 30 relativ jung. Ihre Ergebnisse ähneln allerdings denen der anderen Einzelstudien, obwohl dies zu einer Verzerrung geführt haben könnte.

Die Metaanalyse des dominanten Modells (CC vs. CT +TT) ergab eine Odds Ratio von 1,27 (95%-CI 1,02-1,58) und des rezessiven Modells (CC + CT vs. TT) von 1,46 (95%-CI 1,21-1,76). So zeigte sich in beiden Modellen eine statistisch signifikante Beeinflussung auf die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms. Ein Publikationsbias besteht nicht.

Auch nach Durchführung einer Sensitivitätsanalyse nur mit Publikationen, die das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllten, konnte in beiden Modellen ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 1,19 (95%-CI 1,04-1,36) und im rezessiven Modell von 1,33 (95%-CI 1,05-1,69). Für das dominante Modell konnte auch eine Sensitivitätsanalyse zur asiatischen Ethnie erfolgen. Das Ergebnis mit einer Odds Ratio von 1,10 (95%-CI 0,91-1,34) konnte allerdings keine statistische Signifikanz mehr nachweisen. Die Sensitivitätsanalyse für die kaukasische Ethnie bestätigte wiederum in beiden Modellen den signifikanten Einfluss dieses SNPs auf das primäre Leberzellkarzinom. Die Odds Ratio beträgt im dominanten Modell einen Wert von 1,31 (95%-CI 1,08-1,59) und im rezessiven einen Wert von 1,46 (95%-CI 1,14-1,88). Die Sensitivitätsanalysen für jeweils Hepatitis-B-, -C-Infizierte und Probanden mit explizit angegebener Leberzirrhose konnten für beide Modelle keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mehr feststellen (OR mit 95%-Konfidenzintervall s. Tab. 10).

Resümierend lässt sich feststellen, dass bei diesem Polymorphismus eine signifikant erhöhte HCC-Prädisposition sowohl im dominanten als auch rezessiven Modell vorliegt und sich auch in der

Sensitivitätsanalyse erfüllter Hardy-Weinberg-Equilibrien bestätigt. Dieser signifikante Zusammenhang ist auch in der Sensitivitätsanalyse zur kaukasischen Ethnie erkennbar, trifft allerdings auf die übrigen Sensitivitätsanalysen nicht zu. Da ein Großteil der Arbeiten kaukasische Probanden untersucht hat oder die Studie in einem entsprechenden Land durchgeführt wurde, könnte es sein, dass der signifikante Zusammenhang lediglich auf die kaukasische Ethnie zutrifft. Weitere Untersuchungen sind nötig, um diese Vermutung zu bestätigen oder zu widerlegen.

Zhang et al. (2016) [180] präsentierten ähnliche Ergebnisse. Im rezessiven wie auch im Allel-Modell stellten sie einen signifikanten Einfluss auf die HCC-Wahrscheinlichkeit fest. Im dominanten Modell konnten sie auch für die Untergruppen Kaukasier und Asiaten eine signifikante Beeinflussung erheben, während dies in der vorliegenden Metaanalyse nur für die kaukasische Ethnie gelang. Im rezessiven Modell konnten sie allerdings entgegen dieser Metaanalyse keinen signifikanten Zusammenhang eruieren. Für die asiatische Ethnie stellten sie ebenfalls keine Signifikanz fest, während sie für die kaukasische Ethnie sogar eine signifikante Protektion berechneten. Im rezessiven Modell ergab deren Sensitivitätsanalyse zu Hepatitis B und C jeweils eine signifikante Risikoerhöhung. Die vorliegende Metaanalyse enthält zwölf zusätzliche Studien, die die Metaanalyse von Zhang et al. (2016) [180] nicht beinhaltet. Dieser Umstand wirkte sich folglich auf die unterschiedlichen Ergebnisse aus.

Dong et al. (2016) [181] ermittelten für das Allel-Modell ein signifikant vermehrtes Auftreten des hepatozellulären Karzinom. Auch He et al. (2014) [182] errechneten eine signifikante Risikoerhöhung im rezessiven und homozygoten Modell.

Xia et al. (2014) [183] beobachteten entgegen der vorliegenden Sensitivitätsanalyse ein vermehrtes HCC-Auftreten im dominanten Modell für HCC-Patienten mit Hepatitis B. Allerdings verglichen sie diese Fallprobanden nicht wie in der vorliegenden Untersuchung mit ebenfalls Hepatitis-B-Infizierten, sondern mit gesunden Probanden. Darüber hinaus wurden in der vorliegenden Analyse zur Subgruppe Hepatitis B zwei weitere Studien verwendet.

Schließlich registrierten schon Suo et al. (2013) [184] einen signifikanten Einfluss im dominanten und rezessiven Modell. Im rezessiven Modell führten sie auch eine Sensitivitätsanalyse für Hepatitis-C-Infizierte durch und konnten hier anders als die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse in dieser Metaanalyse eine signifikante Beeinflussung beobachten. In der vorliegenden Metaanalyse wurden insgesamt 16 weitere Publikationen betrachtet und miteinbezogen.

5.4 MBL2

Mannose-bindendes Lektin aktiviert den Lektin-Komplementweg und reguliert die Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen. [29] Den Einfluss von MBL2 -221C/G auf das hepatozelluläre

Karzinom behandelten nur wenige Publikationen. Vier Studien konnten für die Metaanalyse zu diesem Einzelnukleotidpolymorphismus und seinem Einfluss auf das HCC ermittelt werden.

Drei Studien zeigten im dominanten Modell einen signifikanten Einfluss des Polymorphismus auf die Wahrscheinlichkeit eines hepatozellulären Karzinoms. Dabei weist das Konfidenzintervall von El Azeem et al. (2017) [99] mit sehr wenigen CG- oder GG-Trägern in der Kontrollgruppe und einem nicht erfüllten Hardy-Weinberg-Equilibrium einen sehr breiten Rahmen auf. Wie alle Studien im rezessiven Modell konnte die Studie von Gu et al. (2016) [100] auch im dominanten Modell keinen signifikanten Zusammenhang detektieren. Im rezessiven Modell sind die Konfidenzintervalle von Lin et al. (2015) [98], welche ausschließlich gesunde Kontrollprobanden untersuchten, und Eurich et al. (2011) [101] sehr breit. Eine Auffälligkeit bezüglich der Eigenschaften der Studienteilnehmer konnte dabei bis auf die gesunden Kontrollprobanden in der Publikation von Lin et al. (2015) [98] nicht beobachtet werden.

Die Odds Ratio der Metaanalyse beträgt im dominanten Modell (CC vs. CG+GG) 2,35 (95%-CI 1,22-4,55) und im rezessiven Modell (CC+CG vs. GG) 1,23 (95%-CI 0,64-2,38). Im dominanten Modell wurde somit im Gegensatz zum rezessiven Modell ein statistisch signifikanter Wert ermittelt. Allerdings ist das Ergebnis im dominanten Modell vorsichtig zu betrachten, da ein vorhandener Publikationsbias darauf hinweist, dass Studien fehlen, die entweder nicht veröffentlicht worden sind oder nicht gefunden worden sind. Zusammenfassend konnten für diese Analyse lediglich vier Studien verwendet werden.

In der Sensitivitätsanalyse zu einem erfüllten Hardy-Weinberg-Equilibrium wurde die Studie von El Azeem et al. (2017) [99] ausgeschlossen. Somit wurde gleichzeitig auch die Arbeit entfernt, die ihren behandelten Polymorphismus nicht exakt benannte, sondern lediglich die Promotorregion als Lokalisation angab. Die Ergebnisse sind im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 1,48 (95%-CI 1,18-1,87) weiterhin signifikant und im rezessiven Modell mit einer Odds Ratio von 1,22 (95%-CI 0,56-2,64) wie zuvor nicht. Die Signifikanz änderte sich durch den Ausschluss dieser Studie nicht. Allerdings verringerte sich im dominanten Modell dadurch die Odds Ratio und das Konfidenzintervall wurde schmaler. Im rezessiven Modell wurde dieses etwas breiter.

Da keine Metaanalyse in Pubmed zu diesem Polymorphismus gefunden werden konnte, existiert keine Vergleichsmöglichkeit hierzu.

Sowohl in der Metaanalyse als auch in der Sensitivitätsanalyse konnte im dominanten Modell ein signifikant erhöhtes HCC-Risiko aufgezeigt werden. Im rezessiven Modell konnte ein signifikantes Ergebnis jedoch nicht ermittelt werden. Insgesamt muss jedoch betont werden, dass vier Studien für eine Metaanalyse nicht ausreichend sind, um eine Beeinflussung zu belegen. Aufgrund der recht

aktuellen Studien zu diesem Thema, kann man darauf schließen, dass in naher Zukunft weitere Arbeiten erscheinen werden, wodurch dann ein aussagekräftigeres Ergebnis erzielt werden kann.

5.5 MTHFR

Methylentetrahydrofolat-Reduktase ist ein wichtiger Katalysator im Folatstoffwechsel und der S-Adenosylmethionin-Produktion. [34] Dieses wiederum dient der Basenmethylierung in der DNA und senkt das Risiko von Fettleber, Leberzirrhose und Leberzellkrebs. [35] Der Polymorphismus 677C/T wurde in einigen Studien im Zusammenhang mit dem primären Leberzellkrebs anhand von Fall-Kontroll-Studien untersucht. 19 Publikationen konnten für die Metaanalyse zu dieser Assoziation ausfindig gemacht werden.

Im dominanten Modell (CC vs. CT+TT) konnten 13 Publikationen keinen signifikanten Zusammenhang und drei eine signifikante Risikoerhöhung feststellen. Daneben zeigten 14 Arbeiten im rezessiven Modell (CC+CT vs. TT) keine signifikante Auswirkung, vier weitere einen riskanten Zusammenhang und die Studie von Jiao et al. (2017) [102] sogar einen protektiven Effekt. Was der Grund für dieses stark abweichende Ergebnis sein könnte, ließ sich nicht klar feststellen. Die Kontrollprobanden sind bezüglich des mittleren Alters mit 13 Jahren Differenz zu den Fallteilnehmern und einem mittleren Alter von 43 Jahren relativ jung im Vergleich zu den Fallprobanden. Außerdem ist die Kontrollkohorte in Bezug auf Lebererkrankungen recht heterogen. Die Ergebnisse von Ventura et al. wiesen sowohl 2016 [104] als auch 2005 [113] mit OR 3,20 (95%-CI 1,12-9,18) und OR 5,49 (95%-CI 1,96-15,32) ein sehr breites Konfidenzintervall im rezessiven Modell auf. Diese beiden Arbeiten erfüllten das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht. Vier Publikationen untersuchten ausschließlich gesunde Personen in der Kontrollkohorte, wobei diese bei Wang et al. (2018) [37] mit einem mittleren Alter von 38,1 Jahren und einer Differenz zu den Kontrollprobanden von 13 Jahren darüber hinaus auch relativ jung waren. [37], [107], [110], [111] Die Geschlechterverteilung in den Kohorten von Cui et al. (2012) [107] unterschied sich dabei um 40 Prozentpunkte mehr Männer unter den Fallprobanden. Wenngleich hier eine mögliche Verzerrung vorliegen könnte, reihen sich die Ergebnisse dieser Einzelstudien in die der anderen Arbeiten ein.

In der Metaanalyse zu diesem Einzelnukleotidpolymorphismus wurde im dominanten Modell eine Odds Ratio von 1,06 (95%-CI 0,98-1,15) und im rezessiven eine Odds Ratio von 1,16 (95%-CI 0,98-1,37) errechnet. So ergab sich in beiden Modellen keine statistische Signifikanz. Ein Publikationsbias konnte ausgeschlossen werden. Es zeigt sich mit der Nähe des unteren Grenzwertes zur 1 möglicherweise eine Tendenz zu einem vermehrten Auftreten des primären Leberzellkarzinoms durch diesen SNP. Zur Klärung dieses Sachverhalts werden weitere Studien nötig sein.

Auch die Sensitivitätsanalyse mit dem Kriterium eines erfüllten Hardy-Weinberg-Equilibriums konnte in beiden Modellen keine statistische Signifikanz nachweisen: im dominanten Modell OR 1,05 (95%-CI 0,96-1,14) und im rezessiven Modell OR 1,01 (0,91-1,11). Aufgrund der Studienlage konnte noch eine Sensitivitätsanalyse zur asiatischen Ethnie durchgeführt werden. Hier konnte im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 1,09 (95%-CI 0,99-1,19) keine Signifikanz, jedoch eine eventuelle Tendenz zur Risikoerhöhung ermittelt werden, während eine Signifikanz im rezessiven Modell mit einer Odds Ratio von 1,01 (95%-CI 0,92-1,12) ebenfalls nicht gegeben ist. Zuletzt weisen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zur Leberzirrhose keine statistische Signifikanz auf. Im dominanten Modell liegt die Odds Ratio bei 0,86 (95%-CI 0,61-1,20) und im rezessiven bei 1,10 (95%-CI 0,68-1,80).

Schließlich konnte zwar in keiner Meta- oder Sensitivitätsanalyse eine signifikante Beeinflussung beobachtet werden, jedoch könnten die Werte im dominanten Modell einen signifikanten Zusammenhang vermuten lassen. Um den genauen Zusammenhang besser untersuchen zu können, sind weitere Studien mit Berücksichtigung ethnischer und anderer Faktoren von Nöten.

Dong et al. 2016 [185] und Qi X. et al. 2014 [186] ermittelten im Allel-Modell eine signifikante Risikoerhöhung, wobei Qi X. et al. 2014 [186] zudem das dominante Modell untersuchten und auch hier eine knapp signifikante Beeinflussung belegten mit einem unteren Konfidenzintervall von 1,00.

Qi Y.H. et al. 2014 [187] konnten nur im heterozygoten Modell (TT vs. CT) einen signifikanten Einfluss ausfindig machen. In den anderen Modellen wie im dominanten und rezessiven Modell konnten sie sowohl in der Metaanalyse als auch den Sensitivitätsanalysen keine signifikante Relation registrieren.

Sun et al. 2014 [188] beobachteten ein knapp verstärktes Auftreten von HCC im rezessiven Modell mit einem unteren Konfidenzintervall von 1,01.

Die Metaanalyse von Qin et al. 2013 [189] ergab in keinem ihrer Modelle und somit auch nicht im dominanten oder rezessiven Modell einen signifikanten Zusammenhang. Auch nicht unter Berücksichtigung ethnischer Faktoren in entsprechenden Sensitivitätsanalysen.

Jin et al. 2009 [190] haben die älteste Metaanalyse erstellt, die zu diesem Thema gefunden wurde. Sie ermittelten ähnliche Ergebnisse, die sowohl im dominanten als auch im rezessiven Modell keine statistische Signifikanz aufwiesen. In einer Sensitivitätsanalyse, die nur Europäer umfasste und in der in der Kontrollgruppe ausschließlich Probanden mit chronischer Lebererkrankung vorhanden waren, wurde im rezessiven Modell allerdings eine knapp signifikante Risikoerhöhung mit einem unteren Konfidenzintervall von 1,00 festgestellt.

5.6 PNPLA3

Das patatinähnliche Phospholipasedomäne-enhaltende Protein 3 fördert die extrazelluläre Freisetzung von Retinol aus den Ito-Zellen und der rs738409C/G-Polymorphismus wird mit einer erhöhten Expression und Freisetzung von profibrogenen und proinflammatorischen Zytokinen in Verbindung gebracht. [43], [44] Zahlreiche Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen PNPLA3 148C/G und dem hepatozellulären Karzinom. Für die Metaanalyse hierzu konnten 29 unabhängige Arbeiten verwendet werden.

Im dominanten Modell (CC vs. CG+GG) wiesen 14 Studien ein signifikant vermehrtes Auftreten von HCC nach, während dies elf Arbeiten nicht gelang. Drei Studien weisen dabei ein breites Konfidenzintervall auf: Casper et al. 2016 [126] mit OR 3,54 (95%-CI 1,73-7,24), Ueyama et al. 2016 [128] mit OR 3,62 (95%-CI 1,51-8,71) und Burza et al. 2012 [136] mit OR 3,22 (95%-CI 0,80-12,88). 21 Studien belegten im rezessiven Modell (CC+CG vs. GG) einen signifikanten Einfluss. Acht weitere Publikationen konnten keine Signifikanz dokumentieren. Außerdem zeigten acht Studien ein teils äußerst breites Konfidenzintervall. Besonders trifft dies auf Casper et al. 2016 [126] mit OR 8,70 (95%-CI 3,33-22,74), Burza et al. 2012 [136] mit OR 6,18 (95%-CI 1,27-30,01) und Trepo et al. 2012 b [70] mit OR 9,23 (95%-CI 3,37-25,27) zu. In sechs Publikationen wurden gesunde Probanden als Kontrollkohorte gewählt, wie auch bei Casper et al. (2016) [126] die Kontrollprobanden keine Lebererkrankung aufwiesen. [71], [123], [126], [129], [134], [135] Die Kontrollteilnehmer von Balasus et al. (2016) [71], Khlaiphuengsin et al. (2015) [129] und Valenti et al. (2013) [135] waren dabei im Vergleich zu den Fallprobanden auch noch zehn Jahre jünger bezüglich des mittleren Alters. Das jüngere mittlere Alter der Kontrollprobanden trifft auch auf Donati et al. (2017) [122] zu, deren Kohorten jedoch bezüglich ihrer Lebergrunderkrankung bis auf das HCC miteinander vergleichbar waren. Die Ergebnisse dieser Einzelstudien ähneln dabei den Ergebnissen der übrigen Publikationen, auch wenn es durch diese Faktoren eventuell zu einer Verzerrung gekommen sein könnte. Lediglich die Ergebnisse von Casper et al. (2016) [126] ragen dabei mit ihren breiten Konfidenzintervallen und relativ hohen Odds Ratios etwas heraus.

In der Metaanalyse wurde in beiden Modellen mit OR 1,59 (95%-CI 1,38-1,83) im dominanten Modell (CC vs. CG+GG) und mit OR 2,40 (95%-CI 2,01-2,88) im rezessiven Modell (CC+CG vs. GG) eine signifikante Risikoerhöhung registriert. Ein Publikationsbias konnte für beide Modelle ausgeschlossen werden.

In einer Sensitivitätsanalyse wurden vier Studien im dominanten Modell und sieben Studien im rezessiven Modell ausgeschlossen, da sie das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllten bzw. dieses weder angegeben war noch berechnet werden konnte. Die daraus resultierende Odds Ratio beläuft sich

im dominanten Modell auf 1,62 (95%-CI 1,38-1,90) und im rezessiven Modell auf 2,47 (95%-CI 2,01-3,03). Auch hier zeigt sich ein signifikanter Einfluss auf das hepatozelluläre Karzinom. Dieser Zusammenhang bestätigte sich unter Berücksichtigung der kaukasischen Ethnie und konnte sich allerdings bei asiatischen Probanden im dominanten Modell nicht signifikant bewahrheiten. Die Odds Ratio beträgt im dominanten Modell für Kaukasier 1,83 (95%-CI 1,54-2,16) und für Asiaten 1,09 (95%-CI 0,93-1,28). Im rezessiven Modell beläuft sie sich auf 2,84 (95%-CI 2,29-3,51) in der Sensitivitätsanalyse zur kaukasischen Ethnie und 1,53 (95%-CI 1,11-2,11) zur asiatischen Ethnie. Bei den ausschließlich Hepatitis-C-Infizierten wurde eine Odds Ratio von 1,17 (95%-CI 0,88-1,55) im dominanten Modell und von 1,75 (95%-CI 1,36-2,25) im rezessiven Modell ermittelt. So weist das dominante Modell im Gegensatz zum rezessiven keine statistische Signifikanz auf. Die Sensitivitätsanalyse zur alkoholischen Leberschädigung stellte in beiden Modellen mit OR 1,96 (95%-CI 1,70-2,27) im dominanten Modell und OR 2,31 (95%-CI 1,95-2,72) im rezessiven Modell ein signifikant vermehrtes Auftreten von primärem Leberzellkarzinom fest. Schließlich wurde auch bei Probanden mit gesicherter Leberzirrhose in beiden Kohorten eine signifikante Risikoerhöhung belegt. Die Odds Ratio ergab im dominanten Modell 1,52 (95%-CI 1,27-1,83) und rezessiven Modell 1,94 (95%-CI 1,55-2,43).

In fast allen Modellen und Sensitivitätsanalysen konnte eine signifikante Risikoerhöhung nachgewiesen werden. Davon ausgeschlossen ist lediglich das dominante Modell zur Sensitivitätsanalyse bezüglich asiatischer Ethnie und Hepatitis C. Da diese Sensitivitätsanalysen jedoch nur wenige Publikationen umfassen, lässt sich schwer abschätzen, ob dies an der fehlenden Studienanzahl liegt oder ob sich der Effekt bei diesen Untergruppen nur im rezessiven Modell beobachten lässt.

Bisher veröffentlichte Metaanalysen präsentierten weitgehend ähnliche Ergebnisse. Zhang et al. (2015) [191] und Singal et al. (2014) [192] registrierten analoge Ergebnisse zu dieser Metaanalyse. Dies erhärtet sich auch in den vorhandenen Sensitivitätsanalysen, mit Ausnahme dass Zhang et al. (2015) [191] bei Hepatitis-C-Infizierten auch im dominanten Modell entgegen der eigenen Ergebnisse ein signifikant vermehrtes Auftreten von HCC nachweisen konnten. So ermittelten Zhang et al. (2015) [191] unter sämtlichen Probanden als auch nach Selektierung nach Alkohol, Hepatitis C und vorhandener Leberzirrhose in beiden Modellen ein signifikant erhöhtes Risiko. Singal et al. (2014) [192] wiesen ebenso einen signifikanten Zusammenhang im dominanten wie rezessiven Modell nach. Dies zeigte sich auch für die Untergruppe der Leberzirrhoseerkrankten. Bei den Hepatitis-C-Infizierten konnten sie entsprechend der hier vorliegenden Sensitivitätsanalyse keine signifikante Beeinflussung detektieren. Trépo et al. (2014) [193] untersuchten lediglich das Allel-Modell, bei dem sie eine signifikante Risikoerhöhung unter allen Teilnehmern als auch unter Beachtung der Risikofaktoren Alkohol und Hepatitis C feststellen konnten.

5.7 STAT3

Der entzündungsfördernde Signalwandler und Aktivator der Transkription 3 ist ein Transkriptionsfaktor und verstärkt im überaktiven Zustand als Onkogen die Proliferation bei gleichzeitiger Hemmung der Antitumorimmunität. [53], [54] Nur sehr wenige Publikationen existieren bisher zur Prädisposition eines hepatozellulären Karzinoms durch den SNP rs1053004T/C. So umfasst die Metaanalyse zu diesem Polymorphismus drei Studien.

Chanthra et al. 2015 [59] registrierten in beiden Modellen eine signifikante Beeinflussung der Prädisposition für das primäre Leberzellkarzinom. Die anderen beiden Studien ermittelten wiederum in beiden Modellen keine statistische Signifikanz. Xie et al. 2013 [50] erfüllten dabei nicht das Hardy-Weinberg-Equilibrium im Unterschied zu den anderen Publikationen.

Die Ergebnisse der Metaanalyse betragen im dominanten Modell OR 1,15 (95%-CI 1,01-1,31) und im rezessiven Modell OR 1,29 (95%-CI 0,88-1,90). Ein signifikanter Zusammenhang konnte somit nur im dominanten Modell registriert werden.

Ein Vergleich mit anderen Metaanalysen zu dieser Assoziation ist aufgrund mangelnder Analysen nicht möglich.

Ein signifikant erhöhtes Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom konnte im dominanten Modell ermittelt werden. Im rezessiven Modell konnte ein signifikantes Ergebnis nicht dokumentiert werden. Weitere Untersuchungen zu dieser Assoziation sind ohne Zweifel nötig, um ein valides Ergebnis zu erreichen. Aller Voraussicht nach werden neue Publikationen zukünftig erscheinen, da die vorhandenen Arbeiten alle in den letzten Jahren durchgeführt wurden.

5.8 TNF α

Tumornekrosefaktor alpha verursacht einerseits als proinflammatorisches Zytokin die Tumorzellnekrose und Apoptose und regt die Produktion anderer entzündlicher Zytokine an. Andererseits kann es von Tumorzellen produziert auch die Tumorentwicklung fördern. [60], [62] Eine Vielzahl von Studien behandelte die Assoziation von TNF α -308G/A und HCC. So konnten in dieser Metaanalyse insgesamt 34 Publikationen zur Beeinflussung dieses Polymorphismus auf den primären Leberzellkrebs untersucht werden.

Im dominanten Modell (GG vs. GA+AA) registrierten 16 Studien eine signifikante Risikoerhöhung, 17 weitere keine signifikante Relation und eine Arbeit sogar eine signifikante Protektion. Ein möglicher Grund für den protektiven Effekt konnte anhand der Charakteristika dieser Studie nicht sicher ausgemacht werden, lediglich das Hardy-Weinberg-Equilibrium war hier nicht erfüllt. Zwei Studien weisen ein besonders breites Konfidenzintervall auf, besonders Sghaier et al. 2015 [148] ermittelten einen auffälligen Wert mit OR 8,04 (95%-CI 1,04-62,06). In dieser Arbeit standen jedoch auch lediglich 15 Fallprobanden 285 Kontrollprobanden gegenüber. Nur ein Proband in der Fallgruppe war GG-Träger. Außerdem handelte es sich in der Fallgruppe ausschließlich um männliche Teilnehmer während in der Kontrollgruppe fast 34% Frauen waren. Auch im rezessiven Modell (GG+GA vs. AA) fallen fünf Studien mit ihren überaus breiten Konfidenzintervallen und teils auffälligen Odds Ratios auf. Besonders zu erwähnen sind hier Feng et al. 2014 [151] mit OR 23,52 (95%-CI 5,68-97,38) und Ho et al. 2004 [173] mit OR 6,06 (95%-CI 0,99-36,98). Feng et al. (2014) [151] stellten den Fallprobanden ausnahmslos gesunde Kontrollteilnehmer gegenüber, bei Ho et al. (2004) [173] lag in der Kontrollkohorte im Vergleich zur Fallgruppe ein deutlich geringerer Anteil an viralen Hepatitiden vor. Ansonsten konnten keine Auffälligkeiten ausfindig gemacht werden. Insgesamt 13 Studien untersuchten in der Kontrollkohorte lediglich gesunde Probanden, vier Studien wiesen eine Differenz von mehr als zehn Jahren bezüglich des mittleren Alters auf und eine Studie nahm lediglich männliche Teilnehmer in der Fallgruppe auf während in der Kontrollgruppe nur 66,3% männlichen Geschlechts waren. Bis auf die oben erwähnten Studien zeigten die meisten Studien trotz dieser eventuell verzerrenden Aspekte keine auffälligen Ergebnisse.

Die Ergebnisse zeigen sowohl im dominanten (GG vs. GA+AA) als auch rezessiven Modell (GG+GA vs. AA) ein signifikant erhöhtes Risiko mit OR 1,67 (95%-CI 1,33-2,09) für das dominante und OR 2,22 (95%-CI 1,44-3,41) für das rezessive Modell. Ein möglicher Publikationsbias konnte in beiden Modellen widerlegt werden.

In beiden Modellen wurden fünf Studien ausgeschlossen, die das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllten, um hierfür eine Sensitivitätsanalyse durchzuführen. Im dominanten Modell ergab sich so eine Odds Ratio von 1,68 (95%-CI 1,29-2,19) und im rezessiven Modell von 2,10 (95%-CI 1,38-3,18). Die Begünstigung eines hepatozellulären Karzinoms bestätigte sich somit in dieser Sensitivitätsanalyse. Dies zeigt sich auch in der Sensitivitätsanalyse zur asiatischen Ethnie. Im dominanten Modell beträgt die Odds Ratio 2,12 (95%-CI 1,37-3,28), im rezessiven Modell 2,81 (95%-CI 1,02-7,75). Die Sensitivitätsanalyse zur kaukasischen Ethnie konnte nur im dominanten Modell mit OR 2,52 (95%-CI 1,74-3,65) erstellt werden. Auch hier ist ein signifikant nachteiliger Effekt erkennbar. Zu Hepatitis-B-Infizierten wurde wiederum in beiden Modellen eine Sensitivitätsanalyse angefertigt. Im dominanten Modell kam auch hier mit OR 1,31 (95%-CI 1,05-1,64) eine signifikante Risikoerhöhung zum Vorschein. Im Vergleich hierzu konnte im rezessiven Modell kein signifikanter Wert ermittelt werden,

er tendiert jedoch mit OR 2,06 (95%-CI 0,97-4,41) zur Risikovariante. Die Sensitivitätsanalyse zu Hepatitis-C-Infizierten konnte aufgrund der Studienanzahl nur für das dominante Modell verfasst werden und dokumentierte hier mit OR 0,99 (95%-CI 0,71-1,38) kein signifikantes Ergebnis.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in fast allen Modellen und Sensitivitätsanalysen eine signifikant erhöhte HCC-Prädisposition zu beobachten ist. Ausgeschlossen davon ist lediglich das rezessive Modell bei den Hepatitis-B-Infizierten und im dominanten Modell bei den Hepatitis-C-Infizierten, wobei mit jeweils nur drei Studien keine sichere Aussage getroffen werden kann. Unter Berücksichtigung aller Modelle und Sensitivitätsanalysen könnte dieser Polymorphismus einen Risikofaktor darstellen.

Bereits vorhandene Metaanalysen ermittelten teils widersprüchliche Ergebnisse. Dong et al. (2016) [194] konnten im Allel-Modell eine signifikante Risikoerhöhung nachweisen. Weitere Modelle wurden von ihnen nicht untersucht. Sun et al. (2016) [195] registrierten weder im dominanten noch im homozygoten Modell einen signifikanten Zusammenhang, auch nicht unter Berücksichtigung der asiatischen Ethnie. Deren Metaanalyse fehlen jedoch 14 weitere Studien, die in der vorliegenden Untersuchung verwendet werden konnten. Die dort verwendeten Publikationen reichen lediglich bis in das Jahr 2013. Tavakolpour et al. (2016) [196] belegten analog zu der hier vorliegenden Untersuchung in beiden Modellen ein signifikant vermehrtes Auftreten des hepatozellulären Karzinoms. Auch Xiao et al. (2016) [197] bestätigten die Ergebnisse dieser Metaanalyse, explizit der Sensitivitätsanalyse zu Hepatitis B, da ihre Studie nur Hepatitis-B-infizierte Probanden umfasste. Im dominanten und im Allel-Modell detektierten sie eine signifikante Risikoerhöhung. Im rezessiven Modell hingegen konnten sie entsprechend der hier vorliegenden Analyse keinen signifikanten Einfluss ermitteln. Hu et al. (2014) [198] belegten im dominanten und im Allel-Modell ein signifikant vermehrtes Auftreten von primärem Leberzellkarzinom. Im rezessiven Modell unterscheiden sie sich jedoch von den hier aufgezeigten Ergebnissen mit einer fehlenden Signifikanz. In der vorliegenden Metaanalyse konnten jedoch auch 21 zusätzliche Studien verwendet werden, die folglich neue Ergebnisse brachten. Die Resultate von Guo et al. (2013) [199] spiegeln die aus dieser Untersuchung wider: ein signifikant erhöhtes Risiko zeigte sich im dominanten, rezessiven und homozygoten Modell. Schließlich untersuchten Yang et al. (2011) [200] das dominante Modell. Analog zu der vorliegenden Analyse konnten sie sowohl für alle Teilnehmer als auch lediglich für die asiatische Ethnie ein signifikant erhöhtes Risiko registrieren. Dies gelang im Gegensatz zu dieser Untersuchung nicht für die kaukasische Ethnie, es zeigte sich eine nicht vorhandene Signifikanz. Auch unterscheidet sich die vorherige Metaanalyse von der vorliegenden, da die verwendeten Publikationen lediglich bis in das Jahr 2009 reichten und die vorliegende Metaanalyse 22 weitere Studien umfasst.

5.9 Schlusswort

Um die Grenzen dieser Arbeit zu erkennen, gilt es bei der kritischen Beurteilung dieser Metaanalyse einige Einschränkungen zu berücksichtigen. Zunächst erfolgten die Literaturrecherche und anschließende Analyse der Studien nur durch eine Einzelperson und wurden durch keine weitere Person kontrolliert. Folglich könnten einzelne Studien übersehen worden sein. Des Weiteren wurden Publikationen auf einer anderen Sprache als Englisch nicht miteingeschlossen. Welche Folge die Integration dieser Arbeiten gehabt hätte, lässt sich nicht evaluieren. Außerdem wurden Daten aus anderen Metaanalysen verwendet, sofern sie über das Universitätsnetzwerk nicht direkt aus der Primärquelle entnommen werden konnten. Dies könnte eine mögliche Fehlerursache darstellen. Hinzu kommt, dass bis auf die bestehenden Sensitivitätsanalysen aufgrund fehlender oder ungenauer Angaben keine Untergruppen für z.B. Alter oder Geschlecht erstellt werden konnten. Darüber hinaus wurde die Einteilung für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen nicht in allen Publikationen aufgeführt, wodurch einzelne Studien in der Sensitivitätsanalyse nicht beachtet werden konnten. Weiterhin konnte auch keine Kombination verschiedener Untergruppen getestet werden, da die Daten hierzu nicht exakt genug genannt waren. Zusätzlich muss bei der Sensitivitätsanalyse zu Alkohol berücksichtigt werden, dass die verschiedenen Arbeiten hierzu unterschiedliche Grenzwerte aufführten oder gar nicht nannten. Der eventuelle Einfluss dieser Faktoren ist nicht abzuschätzen. Ungeachtet der Tatsache, dass die Funnel-Plots und der Egger-Test bei den meisten Einzelnukleotidpolymorphismen einen Publikationsbias so gut wie widerlegt haben, lässt sich dieser nicht mit Sicherheit ausschließen, da es trotzdem unveröffentlichte Arbeiten zu dieser Thematik geben könnte. Letztlich wurden nur das dominante und rezessive Modell für jeden Polymorphismus betrachtet. Andere Modelle wurden nicht untersucht und können daher auch nicht beurteilt werden.

In Tabelle 10 sind die Odds Ratios mit ihren zugehörigen Konfidenzintervallen zu beiden Modellen der Meta- und Sensitivitätsanalysen aller Polymorphismen übersichtlich dargestellt. Fettgedruckt hervorgehoben sind statistisch signifikante Werte.

Tabelle 10: Ergebnisse der Odds Ratios aller Analysen OR = Odds Ratio, SA = Sensitivitätsanalyse, HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium, HBV = Hepatitis B, HCV = Hepatitis C

Polymorphismus	OR (95%-CI) dominantes Modell	OR (95%-CI) rezessives Modell	Kriterium für Sensitivitätsanalyse	OR (95%-CI) SA dominantes Modell	OR (95%-CI) SA rezessives Modell
GRP78 rs430397 G/A	1,46 (1,20-1,78)	1,78 (1,03-3,08)	-	-	-
IL-10 -819 T/C	0,91 (0,74-1,11)	0,91 (0,71-1,18)	HWE erfüllt	0,98 (0,78-1,23)	0,98 (0,72-1,34)
			HWE + asiatisch	0,95 (0,70-1,28)	-
IL-28B rs12979860 C/T	1,27 (1,02-1,58)	1,46 (1,21-1,76)	HWE erfüllt	1,19 (1,04-1,36)	1,33 (1,05-1,69)
			HWE + asiatisch	1,10 (0,91-1,34)	-
			HWE + kaukasisch	1,31 (1,08-1,59)	1,46 (1,14-1,88)
			HWE + HBV	1,02 (0,80-1,29)	-
			HWE + HCV	1,06 (0,85-1,32)	1,21 (0,81-1,82)
			HWE + Leberzirrhose	1,10 (0,73-1,67)	1,34 (0,78-2,29)
MBL2 -221 C/G	2,35 (1,22-4,55)	1,23 (0,64-2,38)	HWE + nicht exakt benannter SNP	1,48 (1,18-1,87)	1,22 (0,56-2,64)
MTHFR 677 C/T	1,06 (0,98-1,15)	1,16 (0,98-1,37)	HWE erfüllt	1,05 (0,96-1,14)	1,01 (0,91-1,11)
			HWE + asiatisch	1,09 (0,99-1,19)	1,01 (0,92-1,12)
			HWE + Leberzirrhose	0,86 (0,61-1,20)	1,10 (0,68-1,80)
PNPLA3 148 C/G	1,59 (1,38-1,83)	2,40 (2,01-2,88)	HWE erfüllt	1,62 (1,38-1,90)	2,47 (2,01-3,03)
			HWE + asiatisch	1,09 (0,93-1,28)	1,53 (1,11-2,11)
			HWE + kaukasisch	1,83 (1,54-2,16)	2,84 (2,29-3,51)
			HWE + HCV	1,17 (0,88-1,55)	1,75 (1,36-2,25)
			HWE + Alkohol	1,96 (1,70-2,27)	2,31 (1,95-2,72)
			HWE + Leberzirrhose	1,52 (1,27-1,83)	1,94 (1,55-2,43)
STAT3 rs1053004 T/C	1,15 (1,01-1,31)	1,29 (0,88-1,90)	-	-	-
TNFα -308 G/A	1,67 (1,33-2,09)	2,22 (1,44-3,41)	HWE erfüllt	1,68 (1,29-2,19)	2,10 (1,38-3,18)
			HWE + asiatisch	2,12 (1,37-3,28)	2,81 (1,02-7,75)
			HWE + kaukasisch	2,52 (1,74-3,65)	-
			HWE + HBV	1,31 (1,05-1,64)	2,06 (0,97-4,41)
			HWE + HCV	0,99 (0,71-1,38)	-

Zu guter Letzt lässt sich sagen, dass die Ergebnisse dieser Metaanalyse darauf hindeuten, dass Personen mit einem GRP78 rs430397 G/A-Polymorphismus, IL-28B rs12979860 C/T-Polymorphismus, PNPLA3 148 C/G-Polymorphismus oder TNF α -308 G/A-Polymorphismus ein signifikant erhöhtes Risiko besitzen, ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln. Beim GRP78 rs430397 G/A-SNP ist die Aussagekraft mit nur drei Studien jedoch äußerst gering. In Bezug auf drei weiteren Polymorphismen zeigten sich signifikante Werte in einzelnen Modellen oder Sensitivitätsanalysen, wobei diese Ergebnisse jeweils lediglich auf wenige Studien zurückzuführen waren. Diese Tendenzen müssen durch weitere Forschungsanstrengungen untersucht werden. Beim IL-10 -819 T/C-Polymorphismus konnte in jeglichem Modell oder Sensitivitätsanalyse kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden.

Für die Zukunft wäre es wünschenswert, wenn Untersuchungen zu der Einflussnahme von Einzelnukleotidpolymorphismen auf das HCC-Risiko darauf achten würden, dass ihre Probanden in Fall- wie Kontrollkohorte möglichst gleiche Eigenschaften aufweisen. Eine einheitliche Vorlage für diese Arbeiten würde sich anbieten. Je näher sich Fälle und Kontrollen sind, desto unabhängiger sind die Aussagen über eine mögliche Beeinflussung durch ein SNP zu bewerten. Außerdem könnte eine genauere Datenlage mehr und exaktere Sensitivitätsanalysen ermöglichen, auch im Hinblick auf Kombinationen verschiedener Subgruppen. Darüber hinaus wäre es begrüßenswert, wenn bisher eher sporadisch untersuchte Probanden verstärkt miteinbezogen werden würden. Dies betrifft u.a. Frauen und Menschen aus Afrika oder Lateinamerika.

Ausführliche und zuverlässige Kenntnisse über Gene und deren Polymorphismen sowie deren Interaktionen könnten dazu beitragen, den Hintergrund von Erkrankungen besser zu verstehen und deren Diagnose und Therapie nachhaltig zu verbessern.

7 Literaturverzeichnis

- [1] „Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>“, 2013. [Zugegriffen: 01-Juli-2019].
- [2] International Agency for Research on Cancer (World Health Organization): Global Cancer Observatory 2018, „<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>“. [Zugegriffen: 11-September-2019].
- [3] G. Herold, Hrsg., Innere Medizin 2014: eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl, 2014.
- [4] I. Schönfeld und K. Kraywinkel, „Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms in Deutschland“, *Onkol.*, Bd. 24, Nr. 9, S. 653–658, Sep. 2018.
- [5] Statistisches Bundesamt, „Die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebs“, Statistisches Bundesamt. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-krebs-insgesamt.html>. [Zugegriffen: 01-Juli-2019].
- [6] T. Greten und M. Manns, „Das hepatozelluläre Karzinom“, *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.*, Bd. 133, Nr. 38, S. 1907–1910, Sep. 2008.
- [7] H.-Y. Chen, J. T.-C. Chang, K.-Y. Chien, Y.-S. Lee, G.-R. You, und A.-J. Cheng, „The Endogenous GRP78 Interactome in Human Head and Neck Cancers: A Deterministic Role of Cell Surface GRP78 in Cancer Stemness“, *Sci. Rep.*, Bd. 8, Nr. 1, S. 536, Jan. 2018.
- [8] L. M. Hendershot, J. Ting, und A. S. Lee, „Identity of the immunoglobulin heavy-chain-binding protein with the 78,000-dalton glucose-regulated protein and the role of posttranslational modifications in its binding function“, *Mol. Cell. Biol.*, Bd. 8, Nr. 10, S. 4250–4256, Okt. 1988.
- [9] L. M. Hendershot, V. A. Valentine, A. S. Lee, S. W. Morris, und D. N. Shapiro, „Localization of the Gene Encoding Human BiP/GRP78, the Endoplasmic Reticulum Cognate of the HSP70 Family, to Chromosome 9q34“, *Genomics*, Bd. 20, Nr. 2, S. 281–284, März 1994.
- [10] M. Wang, S. Wey, Y. Zhang, R. Ye, und A. S. Lee, „Role of the Unfolded Protein Response Regulator GRP78/BiP in Development, Cancer, and Neurological Disorders“, *Antioxid. Redox Signal.*, Bd. 11, Nr. 9, S. 2307–2316, Sep. 2009.
- [11] C. Kakiuchi, M. Ishiwata, S. Nanko, H. Kunugi, Y. Minabe, K. Nakamura, N. Mori, K. Fujii, T. Umekage, M. Tochigi, K. Kohda, T. Sasaki, K. Yamada, T. Yoshikawa, T. Kato, „Functional polymorphisms of HSPA5: Possible association with bipolar disorder“, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Bd. 336, Nr. 4, S. 1136–1143, Nov. 2005.
- [12] D. Zhang, B. Zhou, Y. Li, M. Wang, Z. Zhou, X. Sun, „Polymorphisms of Glucose-Regulated

- Protein 78 and Risk of Colorectal Cancer: A Case-Control Study in Southwest China“, *PLoS ONE*, Bd. 8, Nr. 6, Juni 2013.
- [13] X. Zhu, L. Chen, W. Fan, M. Lin, L. Tian, M. Wang, S. Lin, Z. Wang, J. Zhang, J. Wang, H. Yao, H. Kung, D. Li, „An Intronic Variant in the GRP78, a Stress-Associated Gene, Improves Prediction for Liver Cirrhosis in Persistent HBV Carriers“, *PLoS ONE*, Bd. 6, Nr. 7, Juli 2011.
- [14] D. T. Merrick, „GRP78, Intronic Polymorphisms, and Pharmacogenomics in Non-small Cell Lung Cancer“, *Chest*, Bd. 141, Nr. 6, S. 1377–1378, Juni 2012.
- [15] N. A. Faustino und T. A. Cooper, „Pre-mRNA splicing and human disease“, *Genes Dev.*, Bd. 17, Nr. 4, S. 419–437, Feb. 2003.
- [16] T. Winder, P. Bohanes, W. Zhang, D. Yang, D.G. Power, Y. Ning, A. Gerger, P.M. Wilson, L.H. Tang, M. Shah, A.S. Lee, H.-J. Lenz, „GRP78 promoter polymorphism rs391957 as potential predictor for clinical outcome in gastric and colorectal cancer patients“, *Ann. Oncol.*, Bd. 22, Nr. 11, S. 2431–2439, Nov. 2011.
- [17] D. M. Turner, D. M. Williams, D. Sankaran, M. Lazarus, P. J. Sinnott, und I. V. Hutchinson, „AN INVESTIGATION OF POLYMORPHISM IN THE INTERLEUKIN-10 GENE PROMOTER“, *Eur. J. Immunogenet.*, Bd. 24, Nr. 1, S. 1–8, Feb. 1997.
- [18] M. R. Walter, „The Molecular Basis of IL-10 Function: From Receptor Structure to the Onset of Signaling“, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, Bd. 380, S. 191–212, 2014.
- [19] J. Trifunović, L. Miller, Ž. Debeljak, und V. Horvat, „Pathologic patterns of interleukin 10 expression – A review“, *Biochem. Medica*, Bd. 25, Nr. 1, S. 36–48, Feb. 2015.
- [20] K. W. Moore, R. de Waal Malefyt, R. L. Coffman, und A. O’Garra, „Interleukin-10 and the Interleukin-10 Receptor“, *Annu. Rev. Immunol.*, Bd. 19, Nr. 1, S. 683–765, 2001.
- [21] M. Saraiva und A. O’Garra, „The regulation of IL-10 production by immune cells“, *Nat. Rev. Immunol.*, Bd. 10, Nr. 3, S. 170–181, März 2010.
- [22] T. Tanikawa, C. M. Wilke, I. Kryczek, G.Y. Chen, J. Kao, G. Nuñez, W. Zou, „Interleukin (IL)-10 ablation promotes tumor development, growth and metastasis“, *Cancer Res.*, Bd. 72, Nr. 2, S. 420–429, Jan. 2012.
- [23] Z. Wang, M. Yu, A. Zhang, Y. Wang, K. Jiang, und J. H. Dong, „Interleukin-10 gene promoter polymorphism and risk of liver cirrhosis.“, *Genet. Mol. Res. GMR*, Bd. 14, Nr. 1, S. 1229–1234, 2015.
- [24] R. K. Durbin, S. V. Kotenko, und J. E. Durbin, „Interferon induction and function at the mucosal surface“, *Immunol. Rev.*, Bd. 255, Nr. 1, S. 25–39, Sep. 2013.
- [25] M. A. Montes-Cano, J. R. García-Lozano, C. Abad-Molina, M. Romero-Gómez, N. Barroso, J. Aguilar-Reina, A. Nuñez-Roldán, M. F. González-Escribano, „Interleukin-28B genetic variants and hepatitis virus infection by different viral genotypes“, *Hepatology*, Bd. 52, Nr. 1, S. 33–37, 2010.
- [26] M. Eslam u. a., „IFN-λ3, not IFN-λ4, likely mediates *IFNL3–IFNL4* haplotype-dependent hepatic inflammation and fibrosis“, *Nat. Genet.*, Bd. 49, Nr. 5, S. 795–800, Mai 2017.

- [27] H. M. Lazear, T. J. Nice, und M. S. Diamond, „Interferon- λ : Immune Functions at Barrier Surfaces and Beyond“, *Immunity*, Bd. 43, Nr. 1, S. 15–28, Juli 2015.
- [28] A. Egli, D. M. Santer, D. O'Shea, K. Barakat, M. Syedbasha, M. Vollmer, A. Baluch, R. Bhat, J. Groenendyk, M. A. Joyce, L. F. Lisboa, B. S. Thomas, M. Battegay, N. Khanna, T. Mueller, D. L. J. Tyrrell, M. Houghton, A. Humar, D. Kumar, „IL-28B is a Key Regulator of B- and T-Cell Vaccine Responses against Influenza“, *PLoS Pathog.*, Bd. 10, Nr. 12, Dez. 2014.
- [29] D. C. Kilpatrick, „Mannan-binding lectin and its role in innate immunity“, *Transfus. Med.*, Bd. 12, Nr. 6, S. 335–352, 2002.
- [30] Y. H. Lee, T. Witte, T. Momot, R. E. Schmidt, K. M. Kaufman, J. B. Harley, A. L. Sestak, „The mannose-binding lectin gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: Two case–control studies and a meta-analysis“, *Arthritis Rheum.*, Bd. 52, Nr. 12, S. 3966–3974, 2005.
- [31] D. L. Jack, R. C. Read, A. J. Tenner, M. Frosch, M. W. Turner, und N. J. Klein, „Mannose-Binding Lectin Regulates the Inflammatory Response of Human Professional Phagocytes to *Neisseria meningitidis* Serogroup B“, *J. Infect. Dis.*, Bd. 184, Nr. 9, S. 1152–1162, Nov. 2001.
- [32] H. O. Madsen, P. Garred, J. A. Kurtzhals, L. U. Lamm, L. P. Ryder, S. Thiel, A. Svejgaard, „A new frequent allele is the missing link in the structural polymorphism of the human mannan-binding protein“, *Immunogenetics*, Bd. 40, Nr. 1, S. 37–44, 1994.
- [33] H. O. Madsen, P. Garred, S. Thiel, J. A. Kurtzhals, L. U. Lamm, P. Ryder, A. Svejgaard, „Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein.“, 1995
- [34] D. S. Rosenblatt, „Methylenetetrahydrofolate reductase“, *Clin Invest Med*, Bd. 24, Nr. 1, S. 4, 2001.
- [35] D. J. Gaughan, S. Barbaux, L. A. J. Kluijtmans, und A. S. Whitehead, „The human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genes: genomic organization, mRNA structure and linkage to the CLCN6 gene“, *Gene*, Bd. 257, Nr. 2, S. 279–289, Okt. 2000.
- [36] S. C. Lu und J. M. Mato, „Role of methionine adenosyltransferase and S-adenosylmethionine in alcohol-associated liver cancer“, *Alcohol*, Bd. 35, Nr. 3, S. 227–234, Apr. 2005.
- [37] C. Wang, H. Xie, D. Lu, Q. Ling, P. Jin, H. Li, R. Zhuang, X. Xu, S. Zheng, „The MTHFR polymorphism affect the susceptibility of HCC and the prognosis of HCC liver transplantation“, *Clin. Transl. Oncol. Off. Publ. Fed. Span. Oncol. Soc. Natl. Cancer Inst. Mex.*, Bd. 20, Nr. 4, S. 448–456, Apr. 2018.
- [38] P. Goyette, A. Pai, R. Milos, P. Frosst, P. Tran, Z. Chen, M. Chan, R. Rozen, „Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)“, *Mamm. Genome Off. J. Int. Mamm. Genome Soc.*, Bd. 9, Nr. 8, S. 652–656, Aug. 1998.
- [39] L. Fagerberg, B. M. Hallström, P. Oksvold, C. Kampf, D. Djureinovic, J. Odeberg, M. Habuka, S. Tahmasebpour, A. Danielsson, K. Edlund, A. Asplund, E. Sjöstedt, E. Lundberg, C. A.-K. Szgyarto, M. Skogs, J. O. Takanen, H. Berling, H. Tegel, J. Mulder, P. Nilsson, J. M. Schwenk, C.

- Lindskog, F. Danielsson, A. Mardinoglu, A. Sivertsson, K. von Feilitzen, M. Forsberg, M. Zwahlen, I. M. Olsson, S. Navani, M. Huss, J. Nielsen, F. Ponten, M. Uhlén, „Analysis of the Human Tissue-specific Expression by Genome-wide Integration of Transcriptomics and Antibody-based Proteomics“, *Mol. Cell. Proteomics MCP*, Bd. 13, Nr. 2, S. 397–406, Feb. 2014.
- [40] I. Weisberg, P. Tran, B. Christensen, S. Sibani, und R. Rozen, „A Second Genetic Polymorphism in Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Associated with Decreased Enzyme Activity“, *Mol. Genet. Metab.*, Bd. 64, Nr. 3, S. 169–172, Juli 1998.
- [41] F. V. Bruschi, T. Claudel, M. Tardelli, A. Caligiuri, T. M. Stulnig, F. Marra, M. Trauner, „The PNPLA3 I148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells“, *Hepatology*, Bd. 65, Nr. 6, S. 1875–1890, 2017.
- [42] S. Baulande, F. Lasnier, M. Lucas, und J. Pairault, „Adiponutrin, a Transmembrane Protein Corresponding to a Novel Dietary- and Obesity-linked mRNA Specifically Expressed in the Adipose Lineage“, *J. Biol. Chem.*, Bd. 276, Nr. 36, S. 33336–33344, Juli 2001.
- [43] F. V. Bruschi, M. Tardelli, T. Claudel, und M. Trauner, „PNPLA3 expression and its impact on the liver: current perspectives“, *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, 06-Nov-2017. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.dovepress.com/pnpla3-expression-and-its-impact-on-the-liver-current-perspectives-peer-reviewed-fulltext-article-HMER>. [Zugegriffen: 23-Juni-2019].
- [44] C. Pirazzi, L. Valenti, B. M. Motta, P. Pingitore, K. Hedfalk, R. M. Mancina, M. A. Burza, C. Indiveri, Y. Ferro, T. Montalcini, C. Maglio, P. Dongiovanni, S. Fargion, R. Rametta, A. Pujia, L. Andersson, S. Ghosal, M. Levin, O. Wiklund, M. Iacovino, J. Borén, S. Romeo, „PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells“, *Hum. Mol. Genet.*, Bd. 23, Nr. 15, S. 4077–4085, Aug. 2014.
- [45] S. He, C. McPhaul, J. Z. Li, R. Garuti, L. Kinch, N. V. Grishin, J. C. Cohen, H. H. Hobbs, „A Sequence Variation (I148M) in PNPLA3 Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Disrupts Triglyceride Hydrolysis“, *J. Biol. Chem.*, Bd. 285, Nr. 9, S. 6706–6715, Feb. 2010.
- [46] M. Kumari, G. Schoiswohl, C. Chitraju, M. Paar, I. Cornaciu, A. Y. Rangrez, N. Wongsiriroj, H. M. Nagy, P. T. Ivanova, S. A. Scott, O. Knittelfelder, G. N. Rechberger, R. Birner-Gruenberger, S. Eder, H. A. Brown, G. Haemmerle, M. Oberer, A. Lass, E. E. Kershaw, R. Zimmermann, R. Zechner, „Adiponutrin Functions as a Nutritionally Regulated Lysophosphatidic Acid Acyltransferase“, *Cell Metab.*, Bd. 15, Nr. 5, S. 691–702, Mai 2012.
- [47] E. Trépo, S. Romeo, J. Zucman-Rossi, und P. Nahon, „PNPLA3 gene in liver diseases“, *J. Hepatol.*, Bd. 65, Nr. 2, S. 399–412, Aug. 2016.
- [48] S. Sookoian und C. J. Pirola, „Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease“, *Hepatology*, Bd. 53, Nr. 6, S. 1883–1894, 2011.
- [49] J. F. Bromberg, „Activation of STAT proteins and growth control“, *BioEssays*, Bd. 23, Nr. 2, S. 161–169, 2001.

- [50] J. Xie, Y. Zhang, Q. Zhang, Y. Han, J. Yin, R. Pu, Q. Shen, W. Lu, Y. Du, J. Zhao, X. Han, H. Zhang, G. Cao, „Interaction of signal transducer and activator of transcription 3 polymorphisms with hepatitis B virus mutations in hepatocellular carcinoma“, *Hepatology*, Baltimore, Md, Bd. 57, Nr. 6, S. 2369–2377, Juni 2013.
- [51] A. Subramaniam, M. K. Shanmugam, E. Perumal, F. Li, A. Nachiyappan, X. Dai, S. N. Swamy, K. S. Ahn, A. P. Kumar, B. K. H. Tan, K. M. Hui, G. Sethi, „Potential role of signal transducer and activator of transcription (STAT)3 signaling pathway in inflammation, survival, proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma“, *Biochim. Biophys. Acta BBA - Rev. Cancer*, Bd. 1835, Nr. 1, S. 46–60, Jan. 2013.
- [52] B. B. Aggarwal, A. Kunnumakkara, K. B. Harikumar, S. R. Gupta, S. T. Tharakan, C. Koca, S. Dey, B. Sung, „Signal Transducer and Activator of Transcription-3, Inflammation, and Cancer“, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, Bd. 1171, Nr. 1, S. 59–76, 2009.
- [53] H. Yu, D. Pardoll, und R. Jove, „STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3“, *Nat. Rev. Cancer*, Bd. 9, Nr. 11, S. 798–809, Nov. 2009.
- [54] M. Li, F. Li, N. Li, J. Sang, X. Fan, H. Deng, X. Zhang, Q. Han, Y. Lv, Z. Liu, „Association of polymorphism rs1053005 in STAT3 with chronic hepatitis B virus infection in Han Chinese population“, *BMC Med. Genet.*, Bd. 19, Apr. 2018.
- [55] X. O. Yang, A. D. Panopoulos, R. Nurieva, S. H. Chang, D. Wang, S. S. Watowich, C. Dong, „STAT3 Regulates Cytokine-mediated Generation of Inflammatory Helper T Cells“, *J. Biol. Chem.*, Bd. 282, Nr. 13, S. 9358–9363, März 2007.
- [56] G. Waris und A. Siddiqui, „Interaction between STAT-3 and HNF-3 Leads to the Activation of Liver-Specific Hepatitis B Virus Enhancer 1 Function“, *J. Virol.*, Bd. 76, Nr. 6, S. 2721, März 2002.
- [57] G. He und M. Karin, „NF- κ B and STAT3 – key players in liver inflammation and cancer“, *Cell Res.*, Bd. 21, Nr. 1, S. 159–168, Jan. 2011.
- [58] S. Toffanin, S. L. Friedman, und J. M. Llovet, „Obesity, Inflammatory Signaling, and Hepatocellular Carcinoma—An Enlarging Link“, *Cancer Cell*, Bd. 17, Nr. 2, S. 115–117, Feb. 2010.
- [59] N. Chanthra, S. Payungporn, N. Chuaypen, N. Pinjaroen, Y. Poovorawan, und P. Tangkijvanich, „Association of Single Nucleotide Polymorphism rs1053004 in Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3) with Susceptibility to Hepatocellular Carcinoma in Thai Patients with Chronic Hepatitis B“, *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP*, Bd. 16, Nr. 12, S. 5069–5073, 2015.
- [60] W.-M. Chu, „Tumor necrosis factor“, *Cancer Lett.*, Bd. 328, Nr. 2, S. 222–225, Jan. 2013.
- [61] A. H. Hajeer und I. V. Hutchinson, „TNF- α gene polymorphism: Clinical and biological implications“, *Microsc. Res. Tech.*, Bd. 50, Nr. 3, S. 216–228, 2000.
- [62] G. M. Anderson, M. T. Nakada, und M. DeWitte, „Tumor necrosis factor- α in the pathogenesis and treatment of cancer“, *Curr. Opin. Pharmacol.*, Bd. 4, Nr. 4, S. 314–320, Aug. 2004.

- [63] F. Balkwill, „Tumor necrosis factor or tumor promoting factor?“, *Cytokine Growth Factor Rev.*, Bd. 13, Nr. 2, S. 135–141, Apr. 2002.
- [64] D. C. Aroucha, R. F. Carmo, L. R. Vasconcelos, R. E. Lima, T. F. Mendonça, L. E. Arnez, M. do S. Cavalcanti, M. T. C. Muniz, M. L. Aroucha, E. R. Siqueira, L. B. Pereira, P. Moura, L. M. M. Pereira, M. R. Coêlho, „TNF- α and IL-10 polymorphisms increase the risk to hepatocellular carcinoma in HCV infected individuals“, *J. Med. Virol.*, Bd. 88, Nr. 9, S. 1587–1595, 2016.
- [65] J.-M. Yuan, S. C. Lu, D. Van Den Berg, S. Govindarajan, Z.-Q. Zhang, J. M. Mato, M. C. Yu, „Genetic polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase genes and risk of hepatocellular carcinoma“, *Hepatology*, Bd. 46, Nr. 3, S. 749–758, Sep. 2007.
- [66] K. Qiao, S. Zhang, C. Trieu, Q. Dai, Z. Huo, Y. Du, W. Lu, W. Hou, „Genetic Polymorphism of MTHFR C677T Influences Susceptibility to HBV-Related Hepatocellular Carcinoma in a Chinese Population: a Case-Control Study“, *Clin. Lab.*, Bd. 63, Nr. 4, S. 787–795, Apr. 2017.
- [67] M. K. Ibrahim, H. Salama, M. Abd El Rahman, R. M. Dawood, N. G. Bader El Din, H. F. Salem, M. E. Abdelrahim, D. Omran, M. H. Omran, K. H. El-Wakeel, T. H. Abdelhafez, A. Khedr, M. K. El Awady, „Three Gene Signature for Predicting the Development of Hepatocellular Carcinoma in Chronically Infected Hepatitis C Virus Patients“, *J. Interferon Cytokine Res. Off. J. Int. Soc. Interferon Cytokine Res.*, Bd. 36, Nr. 12, S. 698–705, 2016.
- [68] D. H. Lee, Y. Cho, J. Y. Seo, J. H. Kwon, E. J. Cho, E. S. Jang, M.-S. Kwak, J. Y. Cheong, S. W. Cho, J.-H. Lee, S. J. Yu, J.-H. Yoon, H.-S. Lee, C. Y. Kim, H. D. Shin, Y. J. Kim, „Polymorphisms near interleukin 28B gene are not associated with hepatitis B virus clearance, hepatitis B e antigen clearance and hepatocellular carcinoma occurrence“, *Intervirology*, Bd. 56, Nr. 2, S. 84–90, 2013.
- [69] J.-J. Liu, Y.-T. Gao, Z. Du, B. Yang, X. Jing, Y.-J. Wang, F.-M. Wang, L. Jing, „Relationship between the MTHFR C677T polymorphism and the outcome of hepatitis B virus infection“, *World Chin. J. Dig.*, Bd. 18, Nr. 15, S. 1555–1562, Aug. 2010.
- [70] E. Trepo, E. Guyot, N. Ganne-Carrie, D. Degre, T. Gustot, D. Franchimont, A. Sutton, P. Nahon, C. Moreno, „PNPLA3 (rs738409 C>G) is a common risk variant associated with hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis“, *Hepatology*, Bd. 55, Nr. 4, S. 1307–1308, Apr. 2012.
- [71] D. Balasus, M. Way, C. Fusilli, T. Mazza, M. Y. Morgan, M. Cervello, L. Giannitrapani, M. Soresi, R. Agliastro, M. Vinciguerra, G. Montalto, „The association of variants in PNPLA3 and GRP78 and the risk of developing hepatocellular carcinoma in an Italian population“, *Oncotarget*, Bd. 7, Nr. 52, S. 86791–86802, Dez. 2016.
- [72] T. Tomoda, K. Nouse, A. Sakai, M. Ouchida, S. Kobayashi, K. Miyahara, H. Onishi, S. Nakamura, K. Yamamoto, K. Shimizu, „Genetic risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus: a case control study“, *J. Gastroenterol. Hepatology*, Bd. 27, Nr. 4, S. 797–804, Apr. 2012.

- [73] X. Zhu, M.-S. Chen, L.-W. Tian, D.-P. Li, P.-L. Xu, M. C. M. Lin, D. Xie, H.-F. Kung, „Single nucleotide polymorphism of rs430397 in the fifth intron of GRP78 gene and clinical relevance of primary hepatocellular carcinoma in Han Chinese: risk and prognosis“, *Int. J. Cancer*, Bd. 125, Nr. 6, S. 1352–1357, Sep. 2009.
- [74] Y. Li, S.-C. Chang, B. Y. Goldstein, W. L. Scheider, L. Cai, N.-C. Y. You, H. P. Tarleton, B. Ding, J. Zhao, M. Wu, Q. Jiang, S. Yu, J. Rao, Q.-Y. Lu, Z.-F. Zhang, L. Mu, „Green tea consumption, inflammation and the risk of primary hepatocellular carcinoma in a Chinese population“, *Cancer Epidemiol.*, Bd. 35, Nr. 4, S. 362–368, Aug. 2011.
- [75] A. Nieters, J.-M. Yuan, C.-L. Sun, Z.-Q. Zhang, J. Stoecklacher, S. Govindarajan, M. C. Yu, „Effect of cytokine genotypes on the hepatitis B virus-hepatocellular carcinoma association“, *Cancer*, Bd. 103, Nr. 4, S. 740–748, Feb. 2005.
- [76] M. A. Heneghan, P. J. Johnson, M. Clare, S. Ho, P. M. Harrison, and P. T. Donaldson, „Frequency and nature of cytokine gene polymorphisms in hepatocellular carcinoma in Hong Kong Chinese“, *Int. J. Gastrointest. Cancer*, Bd. 34, Nr. 1, S. 19–26, 2003.
- [77] M. W. Peng, S. Q. Lu, J. Liu, and C. Y. Dong, „Role of IL-10 polymorphisms in susceptibility to hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma“, *Genet. Mol. Res. GMR*, Bd. 15, Nr. 1, März 2016.
- [78] R. Saxena, Y. K. Chawla, I. Verma, and J. Kaur, „Association of interleukin-10 with hepatitis B virus (HBV) mediated disease progression in Indian population“, *Indian J. Med. Res.*, Bd. 139, Nr. 5, S. 737–745, Mai 2014.
- [79] K. Migita, S. Miyazoe, Y. Maeda, M. Daikoku, S. Abiru, T. Ueki, K. Yano, S. Nagaoka, T. Matsumoto, K. Nakao, K. Hamasaki, H. Yatsuhashi, H. Ishibashi, K. Eguchi, „Cytokine gene polymorphisms in Japanese patients with hepatitis B virus infection--association between TGF-beta1 polymorphisms and hepatocellular carcinoma“, *J. Hepatol.*, Bd. 42, Nr. 4, S. 505–510, Apr. 2005.
- [80] S. de la Fuente, M.-J. Citores, A. Duca, E. Cisneros, I. Baños, C. Vilches, V. Cuerva-Mons, „Interleukin-28B TT genotype is frequently found in patients with hepatitis C virus cirrhosis but does not influence hepatocarcinogenesis“, *Clin. Exp. Med.*, Bd. 17, Nr. 2, S. 217–223, Mai 2017.
- [81] A. M. Attallah, D. Omran, M. S. Marie, M. Abdelrazek, A. Salama, R. El Essawey, L. Mobarak, S. Maklad, A. Omar, „IL-28B rs12979860 polymorphism affect the course of chronic hepatitis and the development of HCC in Egyptian patients with hepatitis C type 4“, *Br. J. Biomed. Sci.*, Bd. 75, Nr. 4, S. 157–162, Okt. 2018.
- [82] A. Buivydiene, V. Liakina, E. Kashuba, J. Norkuniene, S. Jokubauskiene, E. Gineikiene, J. Valantinas, „Impact of the Uridine-Cytidine Kinase Like-1 Protein and IL28B rs12979860 and rs8099917 SNPs on the Development of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Chronic Hepatitis C Patients-A Pilot Study“, *Med. Kaunas Lith.*, Bd. 54, Nr. 5, Sep. 2018.
- [83] K.-C. Chang, Y.-H. Ye, C.-K. Wu, M.-T. Lin, M.-C. Tsai, P.-L. Tseng, T.-H. Hu, „Risk factors for development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C without

- sustained response to combination therapy“, *J. Formos. Med. Assoc. Taiwan Yi Zhi*, Bd. 117, Nr. 11, S. 1011–1018, Nov. 2018.
- [84] V. De Re, M. De Zorzi, L. Caggiari, G. Lauletta, M. L. Tornesello, E. Fognani, M. Miorin, V. Racanelli, L. Quartuccio, L. Gragnani, S. Russi, F. Pavone, M. Ghersetti, E. G. Costa, P. Casarin, R. Bomben, C. Mazzaro, G. Basaglia, M. Berretta, E. Vaccher, F. Izzo, F. M. Buonaguro, S. De Vita, A. L. Zignego, P. De Paoli, R. Dolcetti, „HCV-related liver and lymphoproliferative diseases: association with polymorphisms of IL28B and TLR2“, *Oncotarget*, Bd. 7, Nr. 25, S. 37487–37497, Juni 2016.
- [85] J. P. Moreira, F. de M. Malta, M. A. Diniz, L. Kikuchi, A. L. Chagas, L. de S. B. Lima, M. Gomes-Gouvêa, V. F. de Castro, R. A. F. Santana, N. M. Sumita, D. Paranagua Vezozzo, F. J. Carrilho, J. R. R. Pinho, „Interferon lambda and hepatitis C virus core protein polymorphisms associated with liver cancer“, *Virology*, Bd. 493, S. 136–141, 2016.
- [86] I. Kimkong, J. Chankaew, A. Kunanopparat, N. Hirankarn, und P. Tangkijvanich, „Gene polymorphisms of interleukin 28B and the risk to chronic hepatitis B virus infection in Thai“, *Tissue Antigens*, Bd. 85, Nr. 3, S. 177–181, März 2015.
- [87] M.-H. Lee, H.-I. Yang, S.-N. Lu, Y.-J. Lin, C.-L. Jen, K.-H. Wong, S.-Y. Chan, L.-C. Chen, L.-Y. Wang, G. L'Italien, Y. Yuan, C.-J. Chen, „Polymorphisms near the IFNL3 Gene Associated with HCV RNA Spontaneous Clearance and Hepatocellular Carcinoma Risk“, *Sci. Rep.*, Bd. 5, S. 17030, Nov. 2015.
- [88] H. Akkiz, S. Kuran, E. Akgöllü, O. Uskudar, A. Bekar, und S. Bayram, „The role of interleukin 28B gene polymorphism in Turkish patients with hepatocellular carcinoma“, *Ann. Hepatol.*, Bd. 13, Nr. 6, S. 788–795, Dez. 2014.
- [89] V. De Re, L. Gragnani, E. Fognani, A. Piluso, F. Izzo, A. Mangia, M. Crovatto, G. Gava, P. Casarin, D. Sansonno, V. Racanelli, S. De Vita, P. Pioltelli, L. Caggiari, M. De Zorzi, M. Berretta, A. Gini, A. Zucchetto, F. M. Buonaguro, P. De Paoli, A. L. Zignego, „Impact of immunogenetic IL28B polymorphism on natural outcome of HCV infection“, *BioMed Res. Int.*, Bd. 2014, S. 710642, 2014.
- [90] A.-R. N. Zekri, H. Salama, E. Medhat, A. A. Bahnassy, H. M. Morsy, M. M. Lotfy, R. Ahmed, T. Darwish, M. S. Marei, „IL28B rs12979860 gene polymorphism in Egyptian patients with chronic liver disease infected with HCV“, *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP*, Bd. 15, Nr. 17, S. 7213–7218, 2014.
- [91] J. A. Agúndez, E. García-Martin, M. L. Maestro, F. Cuenca, C. Martínez, L. Ortega, M. Carballo, M. Vidaurreta, M. Agreda, G. Díaz-Zelaya, A. Suárez, M. Díaz-Rubio, J. M. Ladero, „Relation of IL28B gene polymorphism with biochemical and histological features in hepatitis C virus-induced liver disease“, *PloS One*, Bd. 7, Nr. 5, S. e37998, 2012.
- [92] J. Chen, L. Wang, Y. Li, B. Cai, Y. Fu, Y. Liao, J. Zhang, „Association analysis between SNPs in IL-28B gene and the progress of hepatitis B infection in Han Chinese“, *PloS One*, Bd. 7, Nr. 12, S. e50787, 2012.
- [93] M. K. El-Awady, L. Mostafa, A. A. Tabll, T. H. Abdelhafez, N. G. Bader El Din, N. Zayed, R.

- El Shenawy, Y. El Abd, R. M. Hasan, H. Zaghlol, H. El Khayat, A. O. Abdel Aziz, „Association of IL28B SNP With Progression of Egyptian HCV Genotype 4 Patients to End Stage Liver Disease“, *Hepat. Mon.*, Bd. 12, Nr. 4, S. 271–277, Apr. 2012.
- [94] D. Eurich, S. Boas-Knoop, M. Bahra, R. Neuhaus, R. Somasundaram, P. Neuhaus, U. Neumann, D. Seehofer, „Role of IL28B polymorphism in the development of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma, graft fibrosis, and posttransplant antiviral therapy“, *Transplantation*, Bd. 93, Nr. 6, S. 644–649, März 2012.
- [95] S. Ren, J. Lu, X. Du, Y. Huang, L. Ma, H. Huo, X. Chen, L. Wei, „Genetic variation in IL28B is associated with the development of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma“, *Cancer Immunol. Immunother. CII*, Bd. 61, Nr. 9, S. 1433–1439, Sep. 2012.
- [96] Y. Wang, H.-H. Zhang, Y.-H. Chen, X.-W. Xie, W.-J. Liao, L.-L. Qin, X.-Y. Sun, R. Fei, X.-Y. Wang, L. Wei, H.-S. Chen, M.-H. Mei, „[Correlation between interleukin-28B genetic polymorphisms and primary hepatocellular carcinoma]“, *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, Bd. 46, Nr. 6, S. 527–532, Juni 2012.
- [97] C. Fabris, E. Falletti, A. Cussigh, D. Bitetto, E. Fontanini, S. Bignulin, S. Cmet, E. Fornasiere, E. Fumolo, S. Fangazio, A. Cerutti, R. Minisini, M. Pirisi, P. Toniutto, „IL-28B rs12979860 C/T allele distribution in patients with liver cirrhosis: role in the course of chronic viral hepatitis and the development of HCC“, *J. Hepatol.*, Bd. 54, Nr. 4, S. 716–722, Apr. 2011.
- [98] Y. Lin, C. Su, J. Niu, Z. Guo, und L. Cai, „Impact of mannose-binding lectin 2 polymorphism on the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Chinese Han population“, *J. Epidemiol.*, Bd. 25, Nr. 5, S. 387–391, 2015.
- [99] W. Abd El Azeem, A. Faried, E. Mahmoud, und K. Diab, „Relationship between mannose-binding lectin-2 gene polymorphism and CD25 with hepatocellular carcinoma-induced hepatitis-C development“, *Menoufia Med. J.*, Bd. 30, Nr. 4, S. 1203, 2017.
- [100] X. Gu, Q. Ji, H. Wang, M. Jiang, J. Yang, M. Fang, M. Wang, C. Gao, „Genetic variants of mannose-binding lectin 2 gene influence progression and prognosis of patients with hepatitis B virus infection in China“, *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, Bd. 40, Nr. 5, S. 614–621, Nov. 2016.
- [101] D. Eurich, S. Boas-Knoop, L. Morawietz, R. Neuhaus, R. Somasundaram, M. Ruehl, U. P. Neumann, P. Neuhaus, M. Bahra, D. Seehofer, „Association of mannose-binding lectin-2 gene polymorphism with the development of hepatitis C-induced hepatocellular carcinoma“, *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, Bd. 31, Nr. 7, S. 1006–1012, Aug. 2011.
- [102] X. Jiao, Y. Luo, B. Yang, L. Jing, Y. Li, C. Liu, X. Jiang, F. Wang, Y. Wang, Z. Du, Y. Gao, „The MTHFR C677T mutation is not a risk factor recognized for HBV-related HCC in a population with a high prevalence of this genetic marker“, *Infect. Genet. Evol. J. Mol. Epidemiol. Evol. Genet. Infect. Dis.*, Bd. 49, S. 66–72, 2017.
- [103] N. P. Peres, A. L. Galbiatti-Dias, M. Castanhole-Nunes, R. F. da Silva, É. C. Pavarino, E. M. Goloni-Bertollo, M. Ruiz-Cintra, „Polymorphisms of folate metabolism genes in patients with

- cirrhosis and hepatocellular carcinoma“, *World J. Hepatol.*, Bd. 8, Nr. 29, S. 1234–1243, Okt. 2016.
- [104] P. Ventura, G. Venturelli, M. Marcacci, M. Fiorini, S. Marchini, C. Cuoghi, „Hyperhomocysteinemia and MTHFR C677T polymorphism in patients with portal vein thrombosis complicating liver cirrhosis“, *Thromb. Res.*, Bd. 141, S. 189–195, Mai 2016.
- [105] H. Zhang, C. Liu, Y.-C. Han, Z. Ma, H. Zhang, Y. Ma, X. Liu, „Genetic variations in the one-carbon metabolism pathway genes and susceptibility to hepatocellular carcinoma risk: a case-control study“, *Tumour Biol. J. Int. Soc. Oncodevelopmental Biol. Med.*, Bd. 36, Nr. 2, S. 997–1002, Feb. 2015.
- [106] P. Couvert, A. Carrié, S. Tezenas du Montcel, J. Vaysse, A. Sutton, N. Barget, J.-C. Trinchet, M. Beaugrand, N. Ganne, P. Giral, J. Chelly, „Insulin-like growth factor 2 gene methylation in peripheral blood mononuclear cells of patients with hepatitis C related cirrhosis or hepatocellular carcinoma“, *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, Bd. 36, Nr. 4, S. 345–351, Aug. 2012.
- [107] L.-H. Cui, Y. Song, H. Si, F. Shen, M.-H. Shin, H. N. Kim, J.-S. Choi, „Folate metabolism-related gene polymorphisms and susceptibility to primary liver cancer in North China“, *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.*, Bd. 29, Nr. 3, S. 1837–1842, Sep. 2012.
- [108] M. D’Amico, L. Pasta, und P. Sammarco, „MTHFR C677TT, PAI1 4G-4G, V Leiden Q506, and prothrombin G20210A in hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis“, *J. Thromb. Thrombolysis*, Bd. 28, Nr. 1, S. 70–73, Juli 2009.
- [109] C. Fabris, P. Toniutto, E. Falletti, E. Fontanini, A. Cussigh, D. Bitetto, E. Fornasiere, E. Fumolo, C. Avellini, R. Minisini, M. Pirisi, „MTHFR C677T polymorphism and risk of HCC in patients with liver cirrhosis: role of male gender and alcohol consumption“, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, Bd. 33, Nr. 1, S. 102–107, Jan. 2009.
- [110] S. Y. Kwak, U. K. Kim, H. J. Cho, H. K. Lee, H. J. Kim, N. K. Kim, S. G. Hwang, „Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and methionine synthase reductase (MTRR) gene polymorphisms as risk factors for hepatocellular carcinoma in a Korean population“, *Anticancer Res.*, Bd. 28, Nr. 5A, S. 2807–2811, Okt. 2008.
- [111] L.-N. Mu, W. Cao, Z.-F. Zhang, L. Cai, Q.-W. Jiang, N.-C. You, B. Y. Goldstein, G.-R. Wie, C.-W. Chen, Q.-Y. Lu, X.-F. Zhou, B.-G. Ding, J. Chang, S.-Z. Yu, „Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and A1298C polymorphisms and the risk of primary hepatocellular carcinoma (HCC) in a Chinese population“, *Cancer Causes Control CCC*, Bd. 18, Nr. 6, S. 665–675, Aug. 2007.
- [112] Z. Zhu, W. Cong, S. Liu, Z. Xian, und W. Wu, „[A study on the association of MTHFR C677T polymorphism with genetic susceptibility to hepatocellular carcinoma]“, *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi Zhonghua Ganzangbing Zazhi Chin. J. Hepatol.*, Bd. 14, Nr. 3, S. 196–198, März 2006.
- [113] P. Ventura, M. C. Rosa, G. Abbati, S. Marchini, E. Grandone, P. Vergura, S. Tremosini, M. L. Zeneroli, „Hyperhomocysteinaemia in chronic liver diseases: role of disease stage, vitamin status and methylenetetrahydrofolate reductase genetics“, *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, Bd. 25, Nr. 1,

S. 49–56, Feb. 2005.

[114] C.-X. Yang, K. Matsuo, H. Ito, M. Shinoda, S. Hatooka, K. Hirose, K. Wakai, T. Saito, T. Suzuki, T. Maeda, K. Tajima, „Gene-environment interactions between alcohol drinking and the MTHFR C677T polymorphism impact on esophageal cancer risk: results of a case-control study in Japan“, *Carcinogenesis*, Bd. 26, Nr. 7, S. 1285–1290, Juli 2005.

[115] R. Saffroy, P. Pham, F. Chiappini, M. Gross-Goupil, L. Castera, D. Azoulay, A. Barrier, D. Samuel, B. Debuire, A. Lemoine, „The MTHFR 677C > T polymorphism is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis“, *Carcinogenesis*, Bd. 25, Nr. 8, S. 1443–1448, Aug. 2004.

[116] E. Guyot, A. Sutton, P. Rufat, C. Laguillier, A. Mansouri, R. Moreau, N. Ganne-Carrié, M. Beaugrand, N. Charnaux, J.-C. Trinchet, P. Nahon, „PNPLA3 rs738409, hepatocellular carcinoma occurrence and risk model prediction in patients with cirrhosis“, *J. Hepatol.*, Bd. 58, Nr. 2, S. 312–318, Feb. 2013.

[117] Y. Seko, Y. Sumida, S. Tanaka, K. Mori, H. Taketani, H. Ishiba, T. Hara, A. Okajima, A. Umemura, T. Nishikawa, K. Yamaguchi, M. Moriguchi, K. Kanemasa, K. Yasui, S. Imai, K. Shimada, Y. Itoh, „Development of hepatocellular carcinoma in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: Association between PNPLA3 genotype and hepatocarcinogenesis/fibrosis progression“, *Hepatol. Res. Off. J. Jpn. Soc. Hepatol.*, Bd. 47, Nr. 11, S. 1083–1092, Okt. 2017.

[118] J. Yang, E. Trépo, P. Nahon, Q. Cao, C. Moreno, E. Letouzé, S. Imbeaud, T. Gustot, J. Deviere, S. Delette, P. Amouyel, P. Bioulac-Sage, J. Calderaro, N. Ganne-Carrié, A. Laurent, J. F. Blanc, E. Guyot, A. Sutton, M. Ziol, J. Zucman-Rossi, J.-C. Nault, „PNPLA3 and TM6SF2 variants as risk factors of hepatocellular carcinoma across various etiologies and severity of underlying liver diseases“, *Int. J. Cancer*, Bd. 144, Nr. 3, S. 533–544, Feb. 2019.

[119] M. Raksayot, N. Chuaypen, A. Khlaiphuengsin, N. Pinjaroen, S. Treeprasertsuk, Y. Poovorawan, Y. Tanaka, P. Tangkijvanich, „Independent and additive effects of PNPLA3 and TM6SF2 polymorphisms on the development of non-B, non-C hepatocellular carcinoma“, *J. Gastroenterol.*, Nov. 2018.

[120] F. Stickel, S. Buch, H. D. Nischalke, K. H. Weiss, D. Gotthardt, J. Fischer, J. Rosendahl, A. Marot, M. Elamly, M. Casper, F. Lammert, A. McQuilin, S. Zopf, U. Spengler, S. Marhenke, M. M. Kirstein, A. Vogel, F. Eyer, J. von Felden, H. Wege, T. Buch, C. Schafmayer, F. Braun, P. Deltenre, T. Berg, M. Y. Morgan, J. Hampe, „Genetic variants in PNPLA3 and TM6SF2 predispose to the development of hepatocellular carcinoma in individuals with alcohol-related cirrhosis“, *Am. J. Gastroenterol.*, Bd. 113, Nr. 10, S. 1475–1483, Okt. 2018.

[121] Y.-H. Yen, M.-C. Tsai, C.-K. Chang, C.-H. Hung, K.-W. Chiu, S.-N. Lu, J.-H. Wang, C.-H. Chen, K.-M. Kee, Y.-H. Kuo, P.-L. Tseng, M.-T. Lin, C.-M. Huang, J.-T. Lin, T.-H. Hu, „Association between PNPLA3 (rs738409 C>G) variant and hepatocellular carcinoma in Asian chronic hepatitis C

patients: A longitudinal study“, *J. Formos. Med. Assoc. Taiwan Yi Zhi*, Bd. 117, Nr. 9, S. 833–840, Sep. 2018.

[122] B. Donati, P. Dongiovanni, S. Romeo, M. Meroni, M. McCain, L. Miele, S. Petta, S. Maier, C. Rosso, L. De Luca, E. Vanni, S. Grimaudo, R. Romagnoli, F. Colli, F. Ferri, R. M. Mancina, P. Iruzubiete, A. Craxi, A. L. Fracanzani, A. Grieco, S. G. Corradini, A. Aghemo, M. Colombo, G. Soardo, E. Bugianesi, H. Reeves, Q. M. Anstee, S. Fargion, L. Valenti, „MBOAT7 rs641738 variant and hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic individuals“, *Sci. Rep.*, Bd. 7, Nr. 1, S. 4492, 03 2017.

[123] X. Gao, W. Liu, L. Yang, X. Zhang, N. Ma, L. Wang, L. Yan, L. Tang, H. Yang, D. Liu, „Association between PNPLA3 gene polymorphisms and risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in Han population in China: a case-control study“, *Scand. J. Gastroenterol.*, Bd. 52, Nr. 10, S. 1120–1127, Okt. 2017.

[124] H. Hai, A. Tamori, L. T. T. Thuy, K. Yoshida, A. Hagihara, E. Kawamura, S. Uchida-Kobayashi, H. Morikawa, M. Enomoto, Y. Murakami, N. Kawada, „Polymorphisms in MICA, but not in DEPDC5, HCP5 or PNPLA3, are associated with chronic hepatitis C-related hepatocellular carcinoma“, *Sci. Rep.*, Bd. 7, Nr. 1, S. 11912, Sep. 2017.

[125] D. Balasus, M. Way, C. Fusilli, T. Mazza, M. Y. Morgan, M. Cervello, L. Giannitrapani, M. Soresi, R. Agliastro, M. Vinciguerra, G. Montalto, „The association of variants in PNPLA3 and GRP78 and the risk of developing hepatocellular carcinoma in an Italian population“, *Oncotarget*, Bd. 7, Nr. 52, S. 86791–86802, Dez. 2016.

[126] M. Casper, M. Krawczyk, I. Behrmann, M. Glanemann, und F. Lammert, „Variant PNPLA3 increases the HCC risk: prospective study in patients treated at the Saarland University Medical Center“, *Z. Gastroenterol.*, Bd. 54, Nr. 6, S. 585–586, 2016.

[127] E. Falletti, A. Cussigh, S. Cmet, C. Fabris, und P. Toniutto, „PNPLA3 rs738409 and TM6SF2 rs58542926 variants increase the risk of hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis“, *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver*, Bd. 48, Nr. 1, S. 69–75, Jan. 2016.

[128] M. Ueyama, N. Nishida, M. Korenaga, K. Korenaga, E. Kumagai, H. Yanai, H. Adachi, H. Katsuyama, S. Moriyama, H. Hamasaki, A. Sako, M. Sugiyama, Y. Aoki, M. Imamura, K. Murata, N. Masaki, T. Kawaguchi, T. Torimura, H. Hyogo, H. Aikata, K. Ito, Y. Sumida, A. Kanazawa, H. Watada, K. Okamoto, K. Honda, K. Kon, T. Kanto, M. Mizokami, S. Watanabe, „The impact of PNPLA3 and JAZF1 on hepatocellular carcinoma in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes mellitus“, *J. Gastroenterol.*, Bd. 51, Nr. 4, S. 370–379, Apr. 2016.

[129] A. Khlaiphuengsin, R. Kiatbumrung, S. Payungporn, N. Pinjaroen, und P. Tangkijvanich, „Association of PNPLA3 Polymorphism with Hepatocellular Carcinoma Development and Prognosis in Viral and Non-Viral Chronic Liver Diseases“, *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP*, Bd. 16, Nr. 18, S. 8377–8382, 2015.

[130] K. Nakaoka, S. Hashimoto, N. Kawabe, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, H. Shimazaki, T. Kan, Y. Takagawa, M. Ohki, T. Kurashita, T. Takamura, T. Nishikawa, N. Ichino, K. Osakabe, K.

- Yoshioka, „PNPLA3 I148M associations with liver carcinogenesis in Japanese chronic hepatitis C patients“, *SpringerPlus*, Bd. 4, S. 83, 2015.
- [131] S. Ezzikouri, R. Alaoui, S. Tazi, S. Nadir, N. Elmdaghri, P. Pineau, S. Benjelloun, „The adiponutrin I148M variant is a risk factor for HCV-associated liver cancer in North-African patients“, *Infect. Genet. Evol. J. Mol. Epidemiol. Evol. Genet. Infect. Dis.*, Bd. 21, S. 179–183, Jan. 2014.
- [132] K. Friedrich, A. Wannhoff, S. Kattner, M. Brune, J. R. Hov, K. H. Weiss, C. Antoni, M. Dollinger, C. Neumann-Haefelin, T. Seufferlein, P. Schemmer, P. Schirmacher, W. Stremmel, D. N. Gotthardt, „PNPLA3 in end-stage liver disease: alcohol consumption, hepatocellular carcinoma development, and transplantation-free survival“, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, Bd. 29, Nr. 7, S. 1477–1484, 2014.
- [133] Y.-L. Liu, G. L. Patman, J. B. S. Leathart, A.-C. Piguët, A. D. Burt, J.-F. Dufour, C. P. Day, A. K. Daly, H. L. Reeves, Q. M. Anstee, „Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma“, *J. Hepatol.*, Bd. 61, Nr. 1, S. 75–81, Juli 2014.
- [134] M. M. Hassan, A. Kaseb, C. J. Etzel, H. El-Serag, M. R. Spitz, P. Chang, K. S. Hale, M. Lium A. Rashid, M. Shama, J. L. Abbruzzese, E. M. Loyer, H. Kaur, H. M. Hassabo, J.-N. Vauthey, C. J. Wray, B. S. Hassan, Y. Z. Patt, E. Hawk, K. M. Soliman, D. Li, „Genetic variation in the PNPLA3 gene and hepatocellular carcinoma in USA: risk and prognosis prediction“, *Mol. Carcinog.*, Bd. 52 Suppl 1, S. E139-147, Nov. 2013.
- [135] L. Valenti, B. M. Motta, G. Soardo, M. Iavarone, B. Donati, A. Sangiovanni, A. Canelutti, P. Dongiovanni, R. Rametta, C. Bertelli, F. Facchetti, M. Colombo, S. Fargion, A. L. Fracanzani, „PNPLA3 I148M polymorphism, clinical presentation, and survival in patients with hepatocellular carcinoma“, *PloS One*, Bd. 8, Nr. 10, S. e75982, 2013.
- [136] M. A. Burza, C. Pirazzi, C. Maglio, K. Sjöholm, R. M. Mancina, P.-A. Svensson, P. Jacobson, M. Adiels, M. G. Baroni, J. Borén, S. G. Corradini, T. Montalcini, L. Sjöström, L. M. S. Carlsson, S. Romeo, „PNPLA3 I148M (rs738409) genetic variant is associated with hepatocellular carcinoma in obese individuals“, *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver*, Bd. 44, Nr. 12, S. 1037–1041, Dez. 2012.
- [137] S. Hamza, J. M. Petit, D. Masson, V. Jooste, C. Biquet, C. Sgro, B. Guiu, J. P. Bronowicki, G. Thieffin, V. Di Martino, M. Doffoel, H. Barraud, C. Richou, J. L. Jouve, J. J. Raab, A. M. Bouvier, V. Cottet, B. Verges, A. Minello, C. B. Kopp, P. Hillon, „PNPLA 3 RS738409 GG HOMOZYGOTE STATUS IS ASSOCIATED WITH INCREASED RISK OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CIRRHOTIC PATIENTS“, *J. Hepatol.*, Bd. 56, S. S281–S282, Apr. 2012.
- [138] S. G. Corradini, M. A. Burza, A. Molinaro, und S. Romeo, „Patatin-like phospholipase domain containing 3 sequence variant and hepatocellular carcinoma“, *Hepatol. Baltim. Md*, Bd. 53, Nr. 5, S. 1776; author reply 1777, Mai 2011.
- [139] E. Falletti, C. Fabris, S. Cmet, A. Cussigh. D. Bitetto, E. Fontanini, E. Fornasiere, S. Bignulin,

- E. Fumolo, E. Bignulin, M. Pirisi, P. Toniutto, „PNPLA3 rs738409C/G polymorphism in cirrhosis: relationship with the aetiology of liver disease and hepatocellular carcinoma occurrence“, *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, Bd. 31, Nr. 8, S. 1137–1143, Sep. 2011.
- [140] H. D. Nischalke, C. Berger, C. Luda, T. Berg, T. Müller, F. Grünhage, F. Lammert, M. Coenen, B. Krämer, C. Körner, N. Vidovic, J. Oldenburg, J. Nattermann, T. Sauerbruch, U. Spengler, „The PNPLA3 rs738409 148M/M genotype is a risk factor for liver cancer in alcoholic cirrhosis but shows no or weak association in hepatitis C cirrhosis“, *PloS One*, Bd. 6, Nr. 11, S. e27087, 2011.
- [141] L. Valenti, M. Rumi, E. Galmozzi, A. Aghemo, B. Del Menico, S. De Nicola, P. Dongiovanni, M. Maggioni, A. L. Fracanzani, R. Rametta, M. Colombo, S. Fargion, „Patatin-like phospholipase domain-containing 3 I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in chronic hepatitis C“, *Hepatology*, Bd. 53, Nr. 3, S. 791–799, März 2011.
- [142] M. Li, F. Li, N. Li, J. Sang, X. Fan, H. Deng, X. Zhang, Q. Han, Y. Lv, Z. Liu, „Association of polymorphism rs1053005 in STAT3 with chronic hepatitis B virus infection in Han Chinese population“, *BMC Med. Genet.*, Bd. 19, Nr. 1, S. 52, 02 2018.
- [143] J.-F. Tsai, S.-C. Chen, Z.-Y. Lin, C.-Y. Dai, J.-F. Huang, M.-L. Yu, W.-L. Chuang, „Independent and additive interaction between polymorphisms of tumor necrosis factor α -308 and lymphotoxin α +252 on risk of hepatocellular carcinoma related to hepatitis B“, *Kaohsiung J. Med. Sci.*, Bd. 33, Nr. 9, S. 453–457, Sep. 2017.
- [144] D. C. Aroucha, R. F. Carmo, L. R. Vasconcelos, R. E. Lima, T. F. Mendonça, L. E. Arnez, M. do S. Cavalcanti, M. T. C. Muniz, M. L. Aroucha, E. R. Siqueira, L. B. Pereira, P. Moura, L. M. M. Pereira, M. R. Coêlho, „TNF- α and IL-10 polymorphisms increase the risk to hepatocellular carcinoma in HCV infected individuals“, *J. Med. Virol.*, Bd. 88, Nr. 9, S. 1587–1595, 2016.
- [145] S. S. Azar, M. Mansoori, M. Attar, und M. Shahbazi, „Tumor Necrosis Factor Alpha 308 G/A Single Nucleotide Polymorphism and Susceptibility to Hepatocellular Carcinoma Via Hepatitis B Infection“, *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP*, Bd. 17, Nr. 7, S. 3381–3384, 2016.
- [146] Y. Li, C. Ou, H. Shu, H. Zhao, und B. Zhu, „The ERCC1-4533/8092, TNF- α 238/308 polymorphisms and the risk of hepatocellular carcinoma in Guangxi Zhuang populations of China: Case-control study“, *Medicine (Baltimore)*, Bd. 95, Nr. 44, S. e5217, Nov. 2016.
- [147] Y.-J. Jin, D. Lee, Y.-H. Chung, J. A. Kim, S. E. Kim, Y.-S. Lee, E.-S. Shin, S. H. Ryu, M. K. Jang, J.-E. Lee, N. H. Park, „Tumor Necrosis Factor-Alpha Gene Polymorphism Associated With Development of Hepatitis B Virus-associated Hepatocellular Carcinoma“, *J. Clin. Gastroenterol.*, Bd. 49, Nr. 8, S. e76-81, Sep. 2015.
- [148] I. Sghaier, S. Zidi, L. Mouelhi, R. Dabbech, E. Ghazouani, E. Brochot, M. Stayoussef. B. Yacoubi-Loueslati, „The relationship between TNF alpha gene polymorphisms (-238/-308), TNF RII VNTR (p75) and outcomes of hepatitis B virus infection in Tunisian population“, *Gene*, Bd. 568, Nr. 2, S. 140–145, Sep. 2015.
- [149] S. P. Shin, N. K. Kim, J. H. Kim, J. H. Lee, J. O. Kim, S. H. Cho, H. Park, M. N. Kim, K. S.

- Rim, S. G. Hwang, „Association between hepatocellular carcinoma and tumor necrosis factor alpha polymorphisms in South Korea“, *World J. Gastroenterol.*, Bd. 21, Nr. 46, S. 13064–13072, Dez. 2015.
- [150] M.-D. Yang, C.-M. Hsu, W.-S. Chang, T.-C. Yueh, Y.-L. Lai, C.-L. Chuang, S.-C. Wang, L.-B. Jeng, H.-X. Ji, C.-L. Hsiao, C.-N. Wu, C.-W. Tsai, J.-G. Chung, D.-T. Bau, „Tumor Necrosis Factor- α Genotypes Are Associated with Hepatocellular Carcinoma Risk in Taiwanese Males, Smokers and Alcohol Drinkers“, *Anticancer Res.*, Bd. 35, Nr. 10, S. 5417–5423, Okt. 2015.
- [151] H. Feng, J. Kuai, M. Zhang, G. Wang, Y. Shi, und J. Zhang, „Tumor necrosis factor-alpha gene -308G > A polymorphism alters the risk of hepatocellular carcinoma in a Han Chinese population“, *Diagn. Pathol.*, Bd. 9, S. 199, Nov. 2014.
- [152] R. E.-B. Rizk El-Baz, A. E.-R. Amr El-Rabat, M. A. El-Moneim, und G. awadalla, „Interleukin-1Beta and Tumor Necrosis Factor-Alpha Genes Polymorphism and Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis C Virus in Egyptian Population“, *Indian J. Appl. Res.*, Bd. 4, Nr. 2, S. 8–12, Okt. 2011.
- [153] R. Saxena, Y. K. Chawla, I. Verma, und J. Kaur, „IFN- γ (+874) and not TNF- α (-308) is associated with HBV-HCC risk in India“, *Mol. Cell. Biochem.*, Bd. 385, Nr. 1–2, S. 297–307, Jan. 2014.
- [154] A. Tarhuni, E. Guyot, P. Rufat, A. Sutton, V. Bourcier, V. Grando, N. Ganne-Carrié, M. Zioli, N. Charnaux, M. Beaugrand, R. Moreau, J.-C. Trinchet, A. Mansouri, P. Nahon, „Impact of cytokine gene variants on the prediction and prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis“, *J. Hepatol.*, Bd. 61, Nr. 2, S. 342–350, Aug. 2014.
- [155] A. C. Teixeira, C. T. Mendes, L. A. Marano, N. H. S. Deghaide, M. Secaf, J. Elias, V. Muglia, E. A. Donadi, A. L. C. Martinelli, „Alleles and genotypes of polymorphisms of IL-18, TNF- α and IFN- γ are associated with a higher risk and severity of hepatocellular carcinoma (HCC) in Brazil“, *Hum. Immunol.*, Bd. 74, Nr. 8, S. 1024–1029, Aug. 2013.
- [156] M. I. Radwan, H. F. Pasha, R. H. Mohamed, H. I. M. Hussien, und M. N. El-Khshab, „Influence of transforming growth factor- β 1 and tumor necrosis factor- α genes polymorphisms on the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients“, *Cytokine*, Bd. 60, Nr. 1, S. 271–276, Okt. 2012.
- [157] H.-Z. Shi, P. Ren, Q.-J. Lu, M. Niedrgethmann, und G.-Y. Wu, „Association between EGF, TGF- β 1 and TNF- α gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma“, *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP*, Bd. 13, Nr. 12, S. 6217–6220, 2012.
- [158] R. M. Talaat, A. A. Esmail, R. Elwakil, A. A. Gurgis, und M. I. Nasr, „Tumor necrosis factor-alpha -308G/A polymorphism and risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-infected patients“, *Chin. J. Cancer*, Bd. 31, Nr. 1, S. 29–35, Jan. 2012.
- [159] Y. Yang, X.-Q. Qiu, X.-Y. Zeng, und C.-H. Bei, „Correlation of polymorphism of TNF- α gene promoter with susceptibility to hepatocellular carcinoma in Guangxi“, *China Oncol.*, Bd. 12, Jan. 2012.

- [160] X. Chen, L. Zhang, Y. Chang, T. Shen, L. Wang, H. Zhuang, F. Lu, „Association of TNF- α genetic polymorphisms with hepatocellular carcinoma susceptibility: a case-control study in a Han Chinese population“, *Int. J. Biol. Markers*, Bd. 26, Nr. 3, S. 181–187, Sep. 2011.
- [161] Z. Shi und C. Du, „Tumor necrosis factor alpha 308 G/A polymorphism and hepatocellular carcinoma risk in a Chinese population“, *Genet. Test. Mol. Biomark.*, Bd. 15, Nr. 7–8, S. 569–572, Aug. 2011.
- [162] B. Wang, J. Wang, Y. Zheng, S. Zhou, J. Zheng, F. Wang, X. Ma, Z. Zeng, „A study of TNF- α -238 and -308 polymorphisms with different outcomes of persistent hepatitis B virus infection in China“, *Pathology (Phila.)*, Bd. 42, Nr. 7, S. 674–680, Dez. 2010.
- [163] H. Akkiz, S. Bayram, A. Bekar, B. Ozdil, E. Akgöllü, A. T. Sümbül, H. Demiryürek, F. Doran, „G-308A TNF- α polymorphism is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma in the Turkish population: case-control study“, *Cancer Epidemiol.*, Bd. 33, Nr. 3–4, S. 261–264, Okt. 2009.
- [164] J.-E. Jeng, H.-R. Tsai, L.-Y. Chuang, J.-F. Tsai, Z.-Y. Lin, M.-Y. Hsieh, S.-C. Chen, W.-L. Chuang, L.-Y. Wang, M.-L. Yu, C.-Y. Dai, J.-G. Chang, „Independent and additive interactive effects among tumor necrosis factor- α polymorphisms, substance use habits, and chronic hepatitis B and hepatitis C virus infection on risk for hepatocellular carcinoma“, *Medicine (Baltimore)*, Bd. 88, Nr. 6, S. 349–357, Nov. 2009.
- [165] S. Ognjanovic, J.-M. Yuan, A. K. Chaptman, Y. Fan, und M. C. Yu, „Genetic polymorphisms in the cytokine genes and risk of hepatocellular carcinoma in low-risk non-Asians of USA“, *Carcinogenesis*, Bd. 30, Nr. 5, S. 758–762, Mai 2009.
- [166] S.-F. Song, Y.-H. Gao, und S.-D. Chen, „Interaction of TNF- α -308 and environmental risk factors in primary liver cancer“, *J. Guangdong Pharm. Coll.*, Bd. 25, S. 106–201, Feb. 2009.
- [167] T. Sakamoto, Y. Higaki, M. Hara, M. Ichiba, M. Horita, T. Mizuta, Y. Eguchi, T. Yasutake, I. Ozaki, K. Yamamoto, S. Onohara, S. Kawazoe, H. Shigematsu, S. Koizumi, K. Tanaka, „Interaction between interleukin-1 β -31T/C gene polymorphism and drinking and smoking habits on the risk of hepatocellular carcinoma among Japanese“, *Cancer Lett.*, Bd. 271, Nr. 1, S. 98–104, Nov. 2008.
- [168] J.-E. Jeng, J.-F. Tsai, L.-Y. Chuang, M.-S. Ho, Z.-Y. Lin, M.-Y. Hsieh, S.-C. Chen, W.-L. Chuang, L.-Y. Wang, M.-L. Yu, C.-Y. Dai, J.-G. Chang, „Tumor necrosis factor- α 308.2 polymorphism is associated with advanced hepatic fibrosis and higher risk for hepatocellular carcinoma“, *Neoplasia N. Y. N.*, Bd. 9, Nr. 11, S. 987–992, Nov. 2007.
- [169] P. Kummee, P. Tangkijvanich, Y. Poovorawan, und N. Hirankarn, „Association of HLA-DRB1*13 and TNF- α gene polymorphisms with clearance of chronic hepatitis B infection and risk of hepatocellular carcinoma in Thai population“, *J. Viral Hepat.*, Bd. 14, Nr. 12, S. 841–848, Dez. 2007.
- [170] C.-C. Chen, S.-Y. Yang, C.-J. Liu, C.-L. Lin, Y.-F. Liaw, S.-M. Lin, S.-D. Lee, P.-J. Chen, C.-J. Chen, M.-W. Yu, „Association of cytokine and DNA repair gene polymorphisms with hepatitis B-

- related hepatocellular carcinoma“, *Int. J. Epidemiol.*, Bd. 34, Nr. 6, S. 1310–1318, Dez. 2005.
- [171] K. Migita, S. Miyazoe, Y. Maeda, M. Daikoku, S. Abiru, T. Ueki, K. Yano, S. Nagaoka, T. Matsumoto, K. Nakao, K. Hamasaki, H. Yatsuhashi, H. Ishibashi, K. Eguchi, „Cytokine gene polymorphisms in Japanese patients with hepatitis B virus infection--association between TGF-beta1 polymorphisms and hepatocellular carcinoma“, *J. Hepatol.*, Bd. 42, Nr. 4, S. 505–510, Apr. 2005.
- [172] G. A. Niro, R. Fontana, D. Gioffreda, M. R. Valvano, A. Lacobellis, D. Facciorusso, A. Andriulli, „Tumor necrosis factor gene polymorphisms and clearance or progression of hepatitis B virus infection“, *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, Bd. 25, Nr. 6, S. 1175–1181, Dez. 2005.
- [173] S.-Y. Ho, Y.-J. Wang, H.-L. Chen, C.-H. Chen, C.-J. Chang, P.-J. Wang, H. H. W. Chen, H.-R. Guo, „Increased risk of developing hepatocellular carcinoma associated with carriage of the TNF2 allele of the -308 tumor necrosis factor-alpha promoter gene“, *Cancer Causes Control CCC*, Bd. 15, Nr. 7, S. 657–663, Sep. 2004.
- [174] Z. Ben-Ari, E. Mor, O. Papo, B. Kfir, J. Sulkes, A. R. Tambur, R. Tur-Kaspa, T. Klein, „Cytokine gene polymorphisms in patients infected with hepatitis B virus“, *Am. J. Gastroenterol.*, Bd. 98, Nr. 1, S. 144–150, Jan. 2003.
- [175] M. A. Heneghan, P. J. Johnson, M. Clare, S. Ho, P. M. Harrison, und P. T. Donaldson, „Frequency and nature of cytokine gene polymorphisms in hepatocellular carcinoma in Hong Kong Chinese“, *Int. J. Gastrointest. Cancer*, Bd. 34, Nr. 1, S. 19–26, 2003.
- [176] Y. Wang, N. Kato, Y. Hoshida, H. Yoshida, H. Taniguchi, T. Goto, M. Moriyama, M. Otsuka, S. Shiina, Y. Shiratori, Y. Ito, M. Omata, „Interleukin-1beta gene polymorphisms associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus infection“, *Hepatol. Baltim. Md*, Bd. 37, Nr. 1, S. 65–71, Jan. 2003.
- [177] L. Rahib, B. D. Smith, R. Aizenberg, A. B. Rosenzweig, J. M. Fleshman, und L. M. Matrisian, „Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States“, *Cancer Res.*, Bd. 74, Nr. 11, S. 2913–2921, Juni 2014.
- [178] Y.-H. Shi, D.-M. Zhao, Y.-F. Wang, X. Li, M.-R. Ji, D.-N. Jiang, B.-P. Xu, L. Zhou, C.-Z. Lu, B. Wang, „The association of three promoter polymorphisms in interleukin-10 gene with the risk for colorectal cancer and hepatocellular carcinoma: A meta-analysis“, *Sci. Rep.*, Bd. 6, S. 30809, 04 2016.
- [179] Y.-G. Wei, F. Liu, B. Li, X. Chen, Y. Ma, L.-N. Yan, T.-F. Wen, M.-Q. Xu, W.-T. Wang, J.-Y. Yang, „Interleukin-10 gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma susceptibility: a meta-analysis“, *World J. Gastroenterol.*, Bd. 17, Nr. 34, S. 3941–3947, Sep. 2011.
- [180] Y. Zhang, S.-L. Zhu, J. Chen, und L.-Q. Li, „Meta-analysis of associations of interleukin-28B polymorphisms rs8099917 and rs12979860 with development of hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma“, *Oncotargets Ther.*, Bd. 9, S. 3249–3257, Mai 2016.
- [181] D. Dong, Y. Zou, P. Zhang, und Z. Wu, „Systematic analyses and comprehensive field synopsis of genetic association studies in hepatocellular carcinoma“, *Oncotarget*, Bd. 7, Nr. 29, S. 45757–45763, Juni 2016.

- [182] J. He, G. Yu, Z. Li, und H. Liang, „Influence of interleukin-28B polymorphism on progression to hepatitis virus-induced hepatocellular carcinoma“, *Tumor Biol.*, Bd. 35, Nr. 9, S. 8757–8763, Sep. 2014.
- [183] P. Xia, M. Zhou, D. S. Dong, Y.-N. Xing, und Y. Bai, „Association of polymorphisms in interleukin-18 and interleukin-28B genes with outcomes of hepatitis B virus infections: a meta-analysis“, *Tumor Biol.*, Bd. 35, Nr. 2, S. 1129–1137, Feb. 2014.
- [184] G. J. Suo und Z. X. Zhao, „Association of the interleukin-28B gene polymorphism with development of hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis: a meta-analysis“, *Genet. Mol. Res. GMR*, Bd. 12, Nr. 3, S. 3708–3717, Sep. 2013.
- [185] D. Dong, Y. Zou, P. Zhang, und Z. Wu, „Systematic analyses and comprehensive field synopsis of genetic association studies in hepatocellular carcinoma“, *Oncotarget*, Bd. 7, Nr. 29, S. 45757–45763, Juni 2016.
- [186] X. Qi, X. Sun, J. Xu, Z. Wang, J. Zhang, und Z. Peng, „Associations between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk in Chinese population“, *Tumour Biol. J. Int. Soc. Oncodevelopmental Biol. Med.*, Bd. 35, Nr. 3, S. 1757–1762, März 2014.
- [187] Y.-H. Qi, L.-P. Yao, G.-B. Cui, J. Liang, Q.-J. Shao, L.-F. Yan, P. Du, „Meta-analysis of MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms: association with the risk of hepatocellular carcinoma“, *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, Bd. 38, Nr. 2, S. 172–180, Apr. 2014.
- [188] H. Sun, B. Han, H. Zhai, X. Cheng, und K. Ma, „Significant association between MTHFR C677T polymorphism and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis“, *Tumour Biol. J. Int. Soc. Oncodevelopmental Biol. Med.*, Bd. 35, Nr. 1, S. 189–193, Jan. 2014.
- [189] X. Qin, Q. Peng, Z. Chen, Y. Deng, S. Huang, J. Xu, H. Li, S. Li, J. Zhao, „The association between MTHFR gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis“, *PloS One*, Bd. 8, Nr. 2, S. e56070, 2013.
- [190] F. Jin, L.-S. Qu, X.-Z. Shen, „Association between the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis“, *Diagn. Pathol.*, Bd. 4, S. 39, Nov. 2009.
- [191] S. Zhang, H. Wu, X. Wu, W. Lian, Y. Wang, X. Zhang, X. Peng, „Association between PNPLA3 rs738409 polymorphisms and risk of hepatocellular carcinoma and its development in patients with cirrhosis: a meta-analysis“, *Int. J. Clin. Exp. Med.*, Bd. 8, Nr. 5, S. 6638–6649, Mai 2015.
- [192] A. G. Singal, H. Manjunath, A.-C. Yopp, M.-S. Beg, J.-A. Marrero, P. Gopal, A.-K. Waljee, „The Effect of PNPLA3 on Fibrosis Progression and Development of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-analysis“, *Am. J. Gastroenterol.*, Bd. 109, Nr. 3, S. 325–334, März 2014.
- [193] E. Trépo, P. Nahon, G. Bontempi, L. Valenti, E. Falletti, H.-D. Nischalke, S. Hamza, S. G. Corradini, M. A. Burza, E. Guyot, B. Donati, U. Spengler, P. Hillon, P. Toniutto, J. Henrion, D.

- Franchimont, J. Devière, P. Mathurin, C. Moreno, S. Romeo, P. Deltenre, „Association between the PNPLA3 (rs738409 C>G) variant and hepatocellular carcinoma: Evidence from a meta-analysis of individual participant data“, *Hepatology*, Bd. 59, Nr. 6, S. 2170–2177, 2014.
- [194] D. Dong, Y. Zou, P. Zhang, und Z. Wu, „Systematic analyses and comprehensive field synopsis of genetic association studies in hepatocellular carcinoma“, *Oncotarget*, Bd. 7, Nr. 29, S. 45757–45763, Juni 2016.
- [195] Q. Sun, X. Guo, Q. Wang, und F. Zhao, „The association of TNF-308 (G/A) gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis“, *Chin. J. Cancer Res.*, Bd. 28, Nr. 5, S. 536–542, Okt. 2016.
- [196] S. Tavakolpour und S. Sali, „Tumor Necrosis Factor- α -308 G/A Polymorphisms and Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis“, *Hepat. Mon.*, Bd. 16, Nr. 4, Apr. 2016.
- [197] Q. Xiao, B. Fu, P. Chen, Z. Z. Liu, W. Wang, und Q. Ye, „Three polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma“, *Medicine (Baltimore)*, Bd. 95, Nr. 50, Dez. 2016.
- [198] Q. Hu, G.-G. Lou, Y.-C. Liu, L. Qian, und B.-D. Lv, „The Tumor Necrosis Factor- α -308 and -238 Polymorphisms and Risk of Hepatocellular Carcinoma for Asian Populations: A Meta-Analysis“, *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, Bd. 76, S. 70–75, Sep. 2014.
- [199] X.-F. Guo, J. Wang, S.-J. Yu, J. Song, M.-Y. Ji, Z. Cao, J.-X. Zhang, J. Wang, W.-G. Dong, „TNF- α -308 polymorphism and risk of digestive system cancers: A meta-analysis“, *World J. Gastroenterol. WJG*, Bd. 19, Nr. 48, S. 9461–9471, Dez. 2013.
- [200] Y. Yang, C. Luo, R. Feng, und S. Bi, „The TNF- α , IL-1B and IL-10 polymorphisms and risk for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis“, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, Bd. 137, Nr. 6, S. 947–952, Juni 2011.

8 Anhang

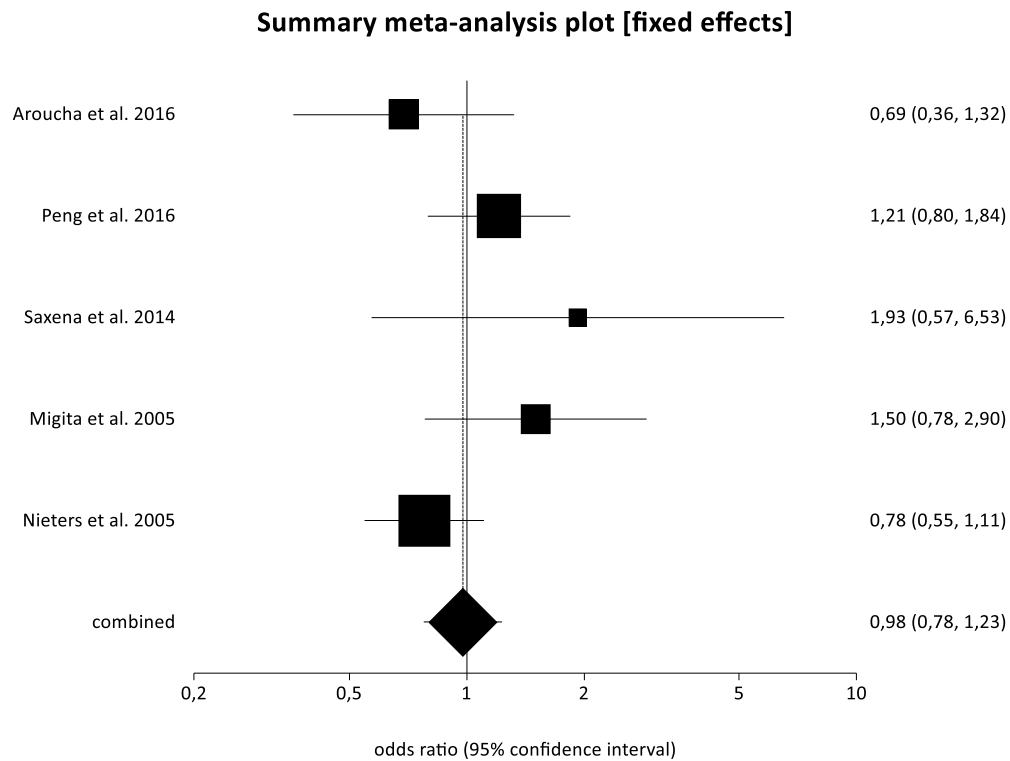


Abbildung 37: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -819 T/C-Polymorphismus (TT vs. TC+CC) erfülltes HWE

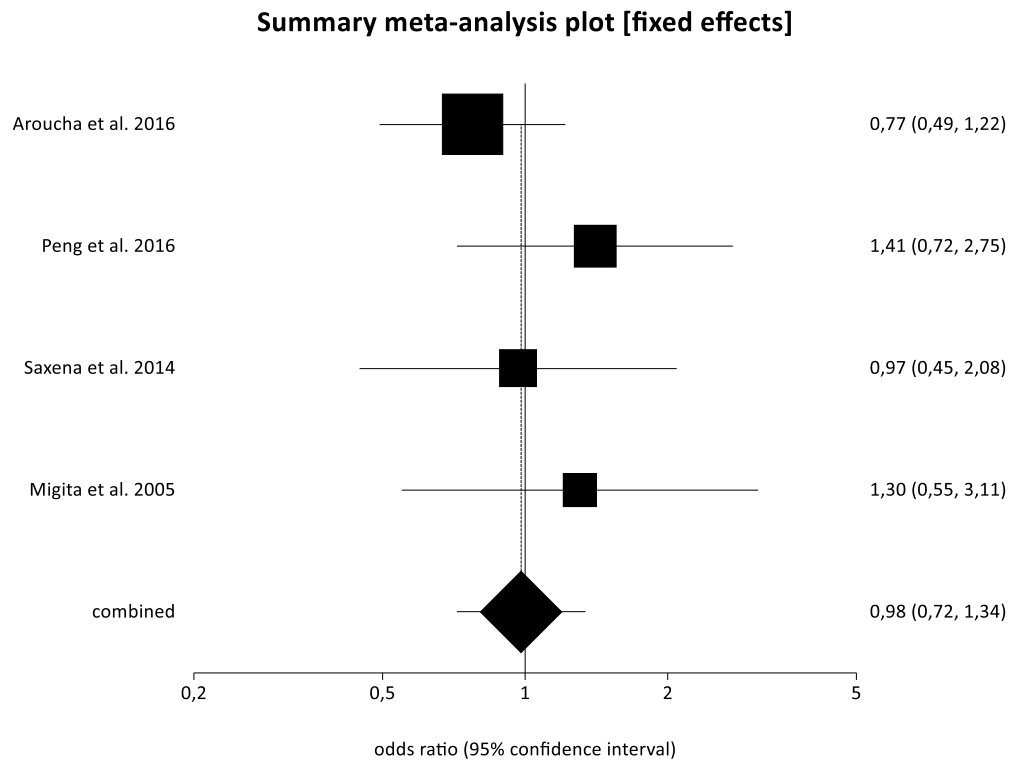


Abbildung 38: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -819 T/C-Polymorphismus (TT+TC vs. CC) erfülltes HWE

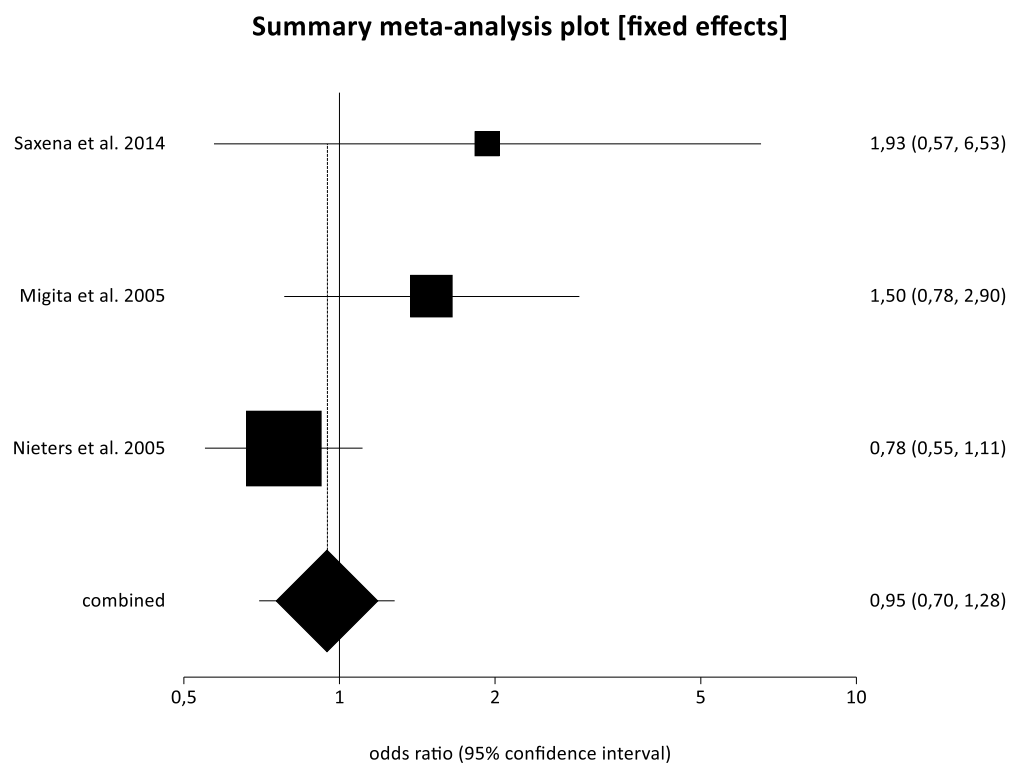


Abbildung 39: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -819 T/C-Polymorphismus (TT vs. TC+CC) asiatische Ethnie

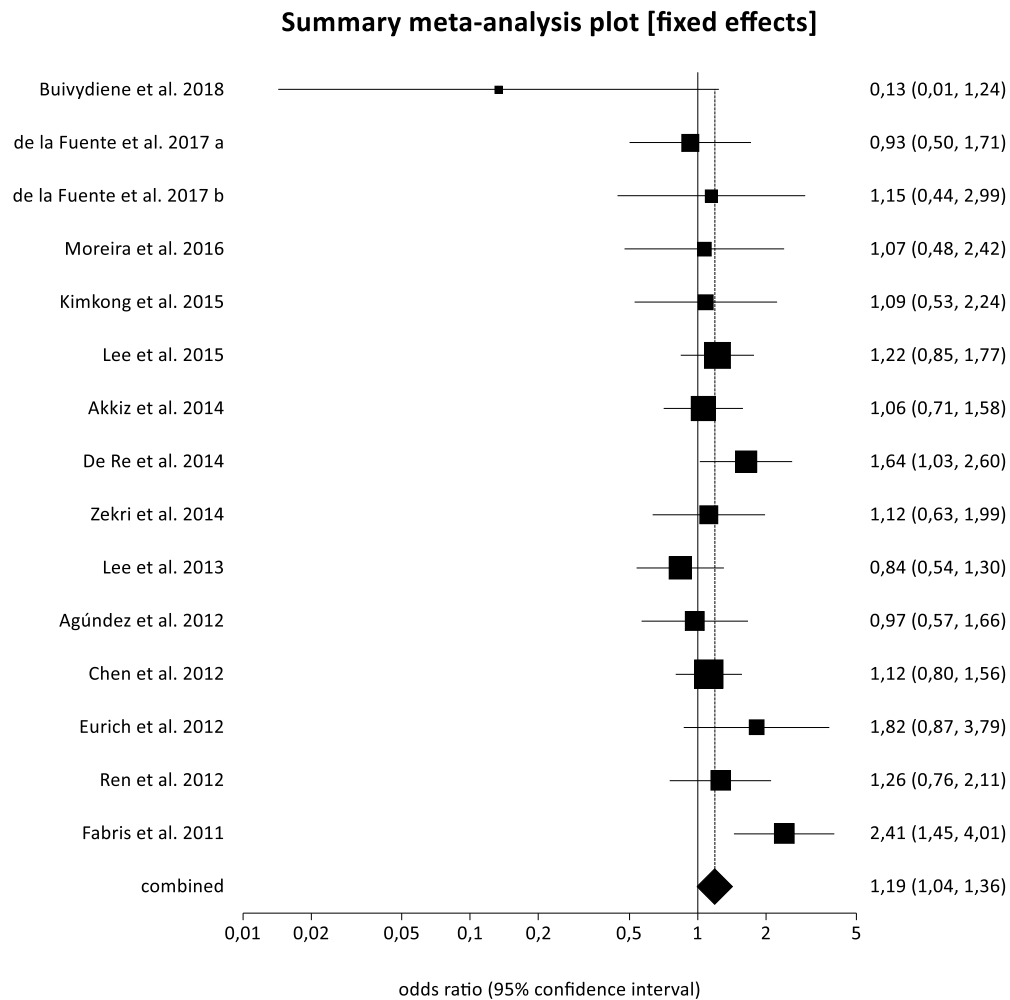


Abbildung 40: Sensitivitätsanalyse zum IL-28B rs12979860 C/T-Polymorphismus (CC vs. CT+TT) erfülltes HWE

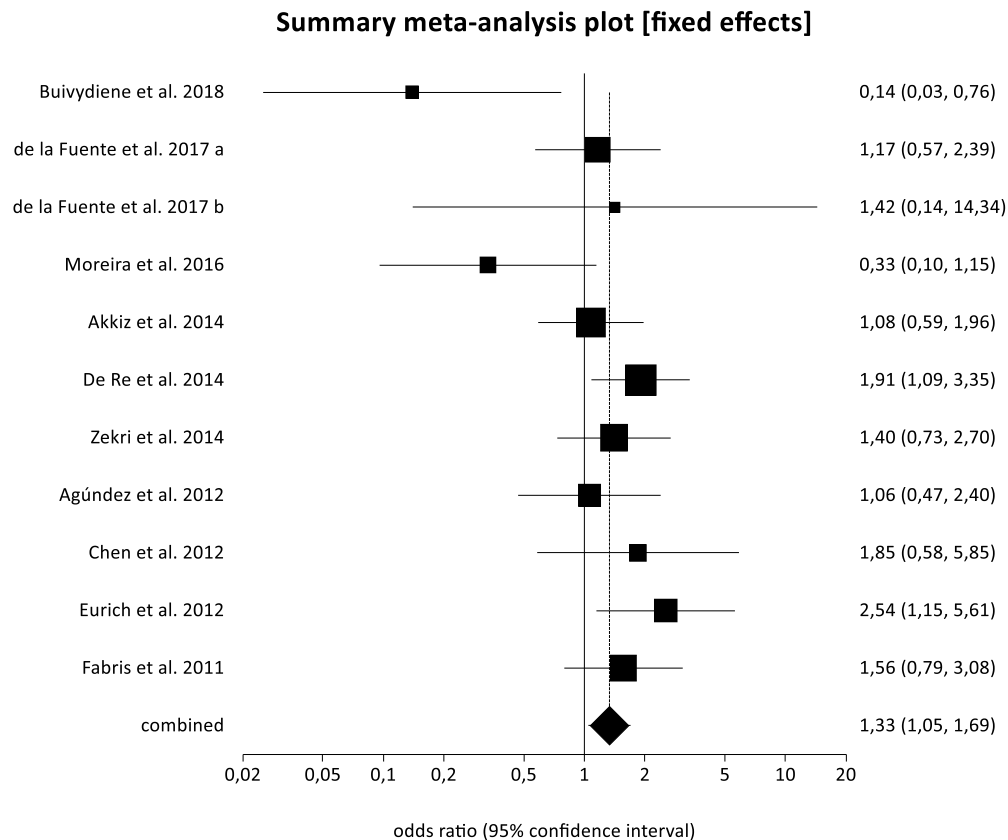


Abbildung 41: Sensitivitätsanalyse zum IL-28B rs12979860 C/T-Polymorphismus (CC+CT vs. TT) erfülltes HWE

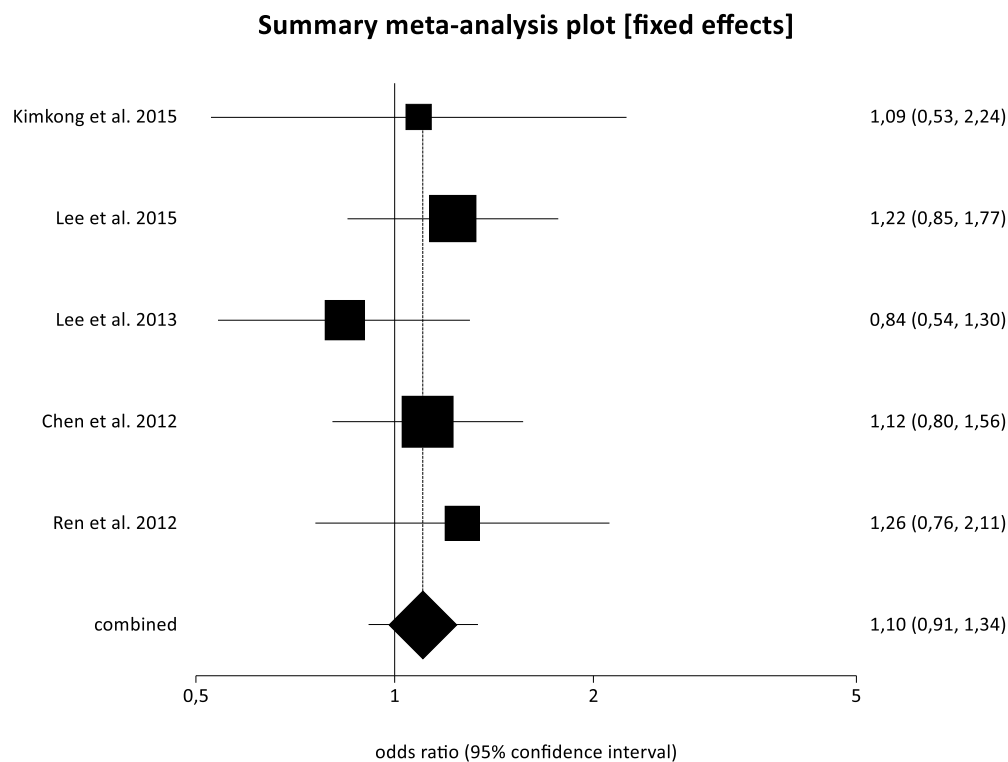


Abbildung 42: Sensitivitätsanalyse zum IL-28B rs12979860 C/T-Polymorphismus (CC vs. CT+TT) asiatische Ethnie

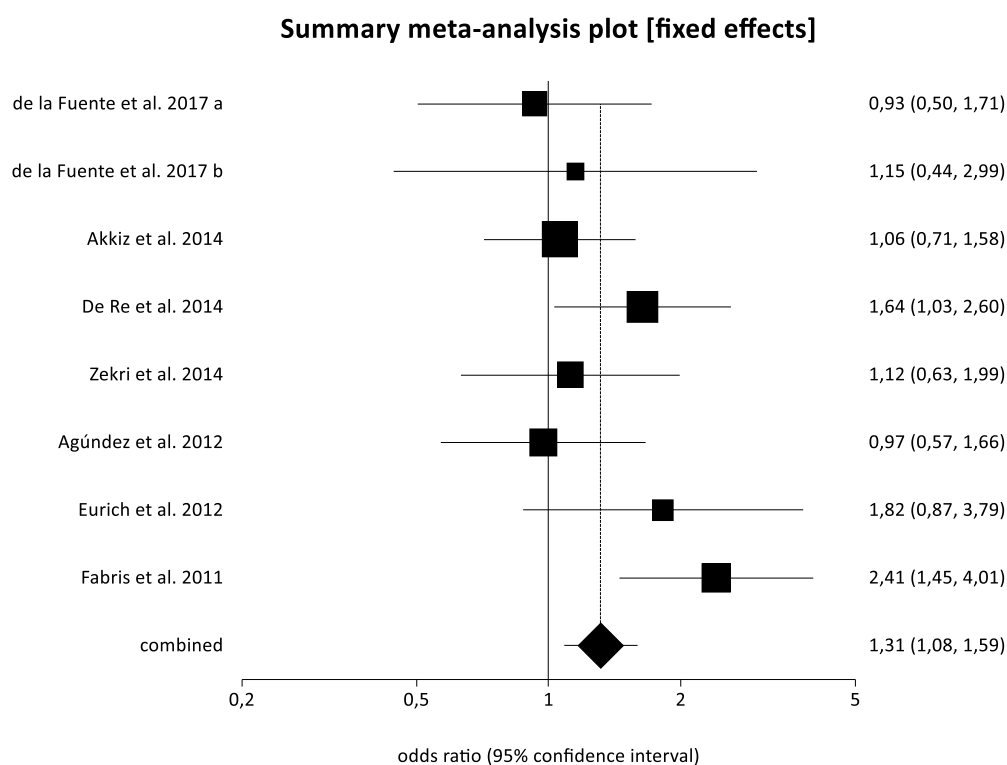


Abbildung 43: Sensitivitätsanalyse zum IL-28B rs12979860 C/T-Polymorphismus (CC vs. CT+TT) kaukasische Ethnie

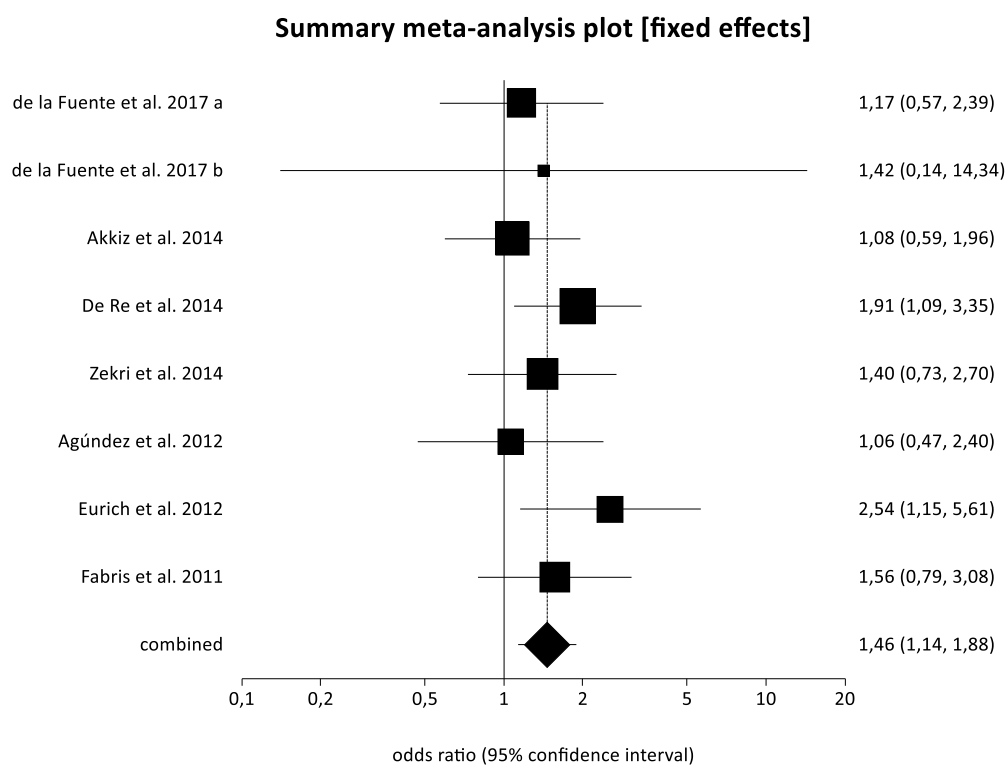


Abbildung 44: Sensitivitätsanalyse zum IL-28B rs12979860 C/T-Polymorphismus (CC+CT vs. TT) kaukasische Ethnie

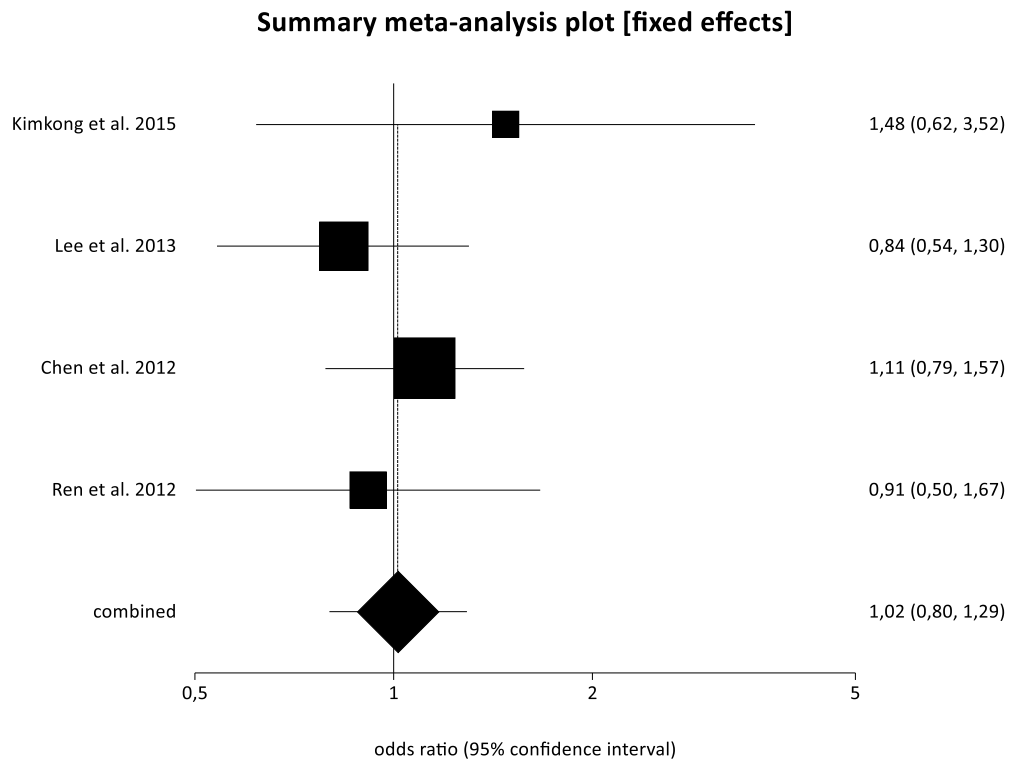


Abbildung 45: Sensitivitätsanalyse zum IL-28B rs12979860 C/T-Polymorphismus (CC vs. CT+TT) Hepatitis B

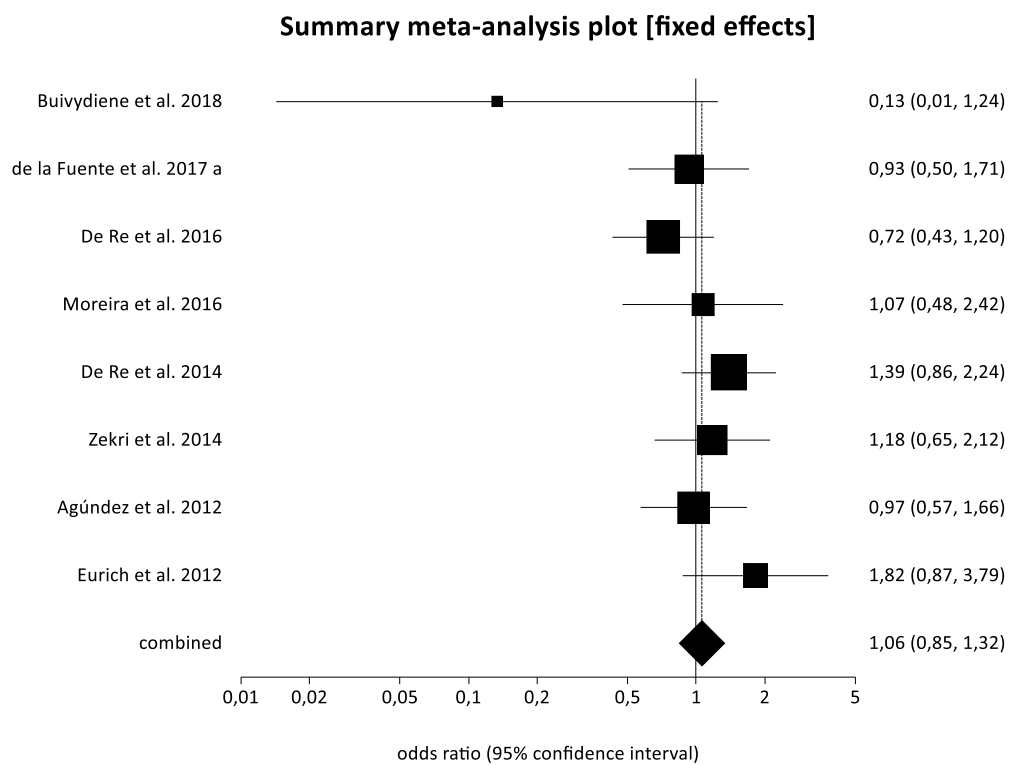


Abbildung 46: Sensitivitätsanalyse zum IL-28B rs12979860 C/T-Polymorphismus (CC vs. CT+TT) Hepatitis C

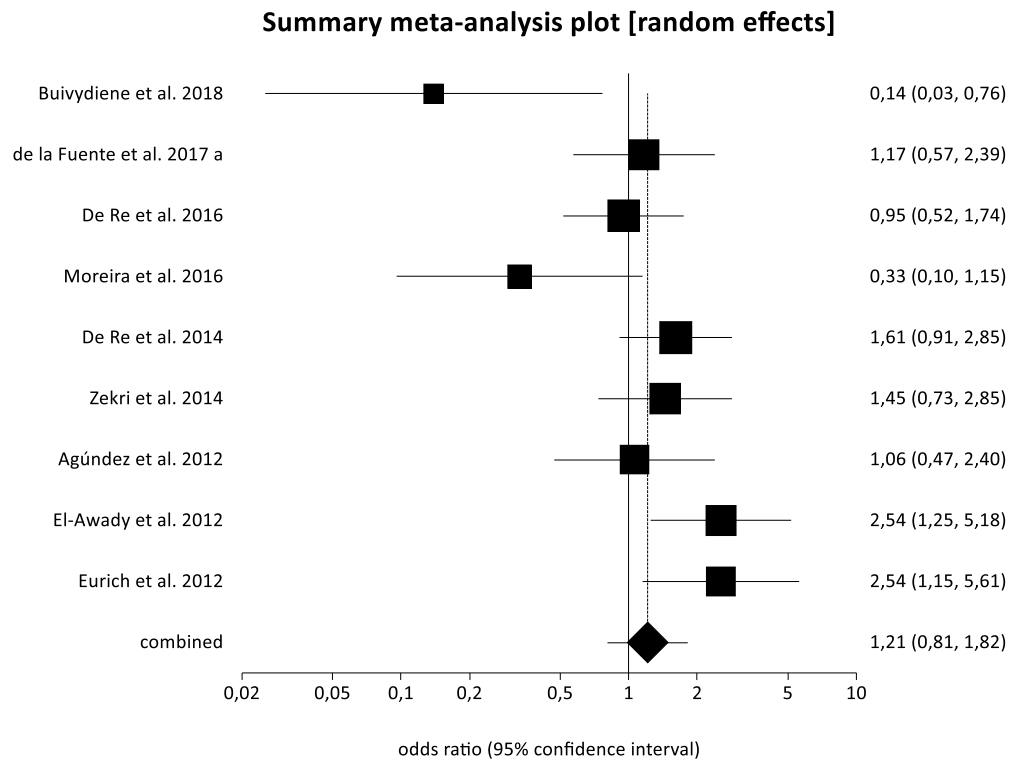


Abbildung 47: Sensitivitätsanalyse zum IL-28B rs12979860 C/T-Polymorphismus (CC+CT vs. TT) Hepatitis C

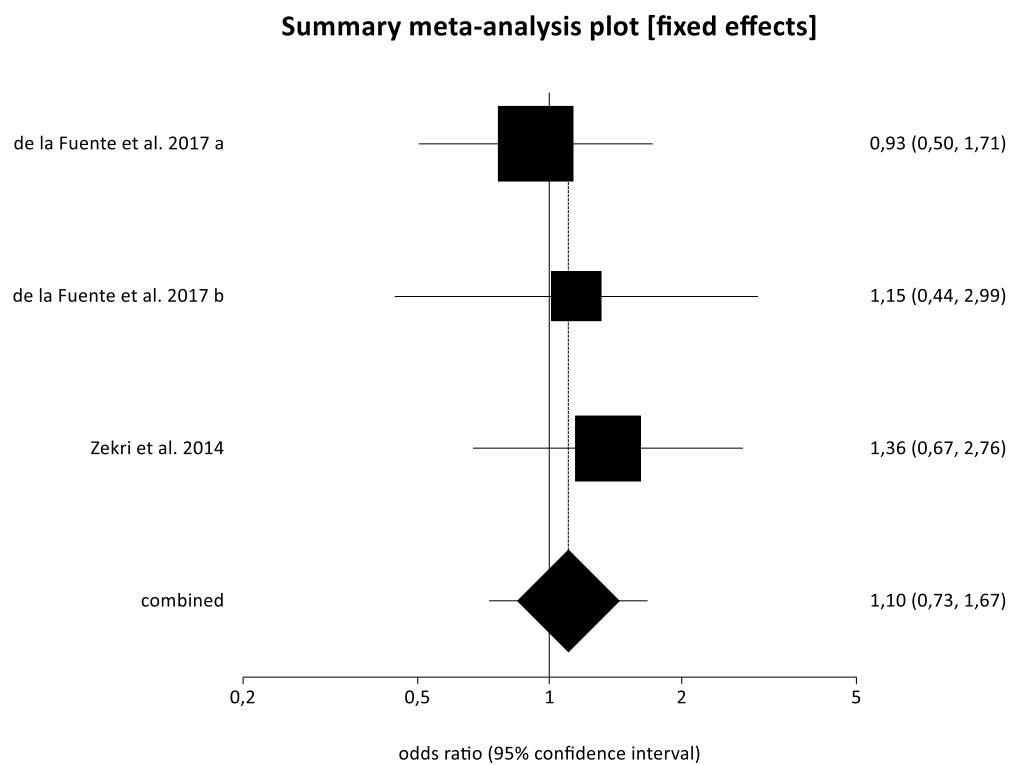


Abbildung 48: Sensitivitätsanalyse zum IL-28B rs12979860 C/T-Polymorphismus (CC vs. CT+TT) Leberzirrhose

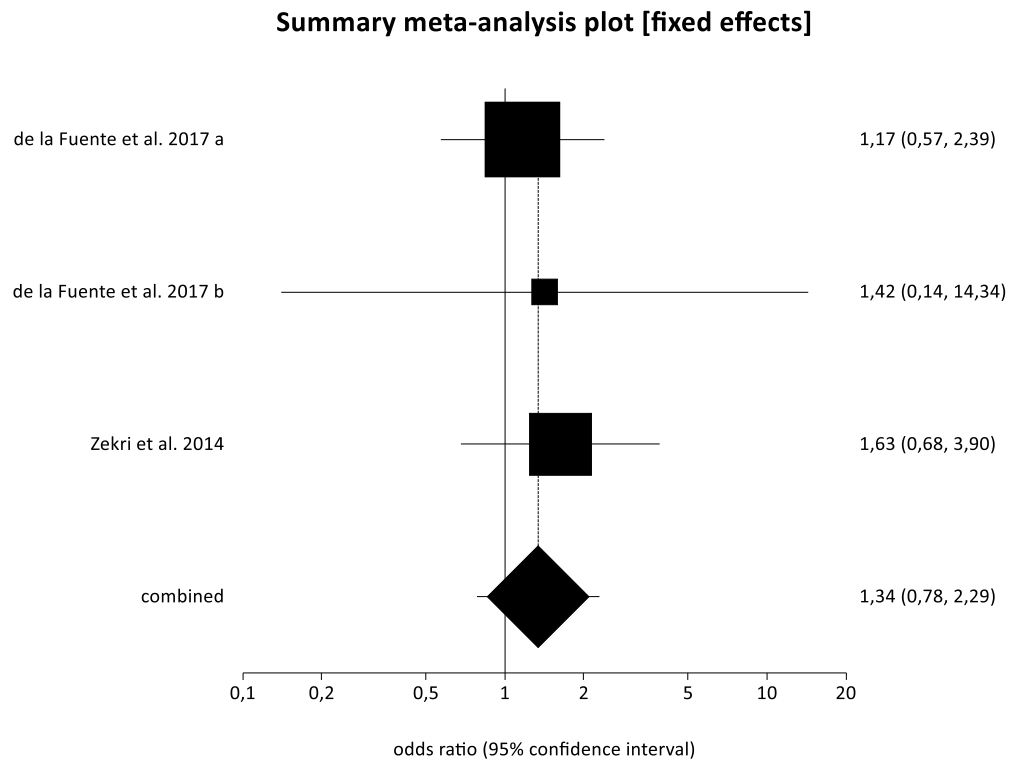


Abbildung 49: Sensitivitätsanalyse zum IL-28B rs12979860 C/T-Polymorphismus (CC+CT vs. TT) Leberzirrhose

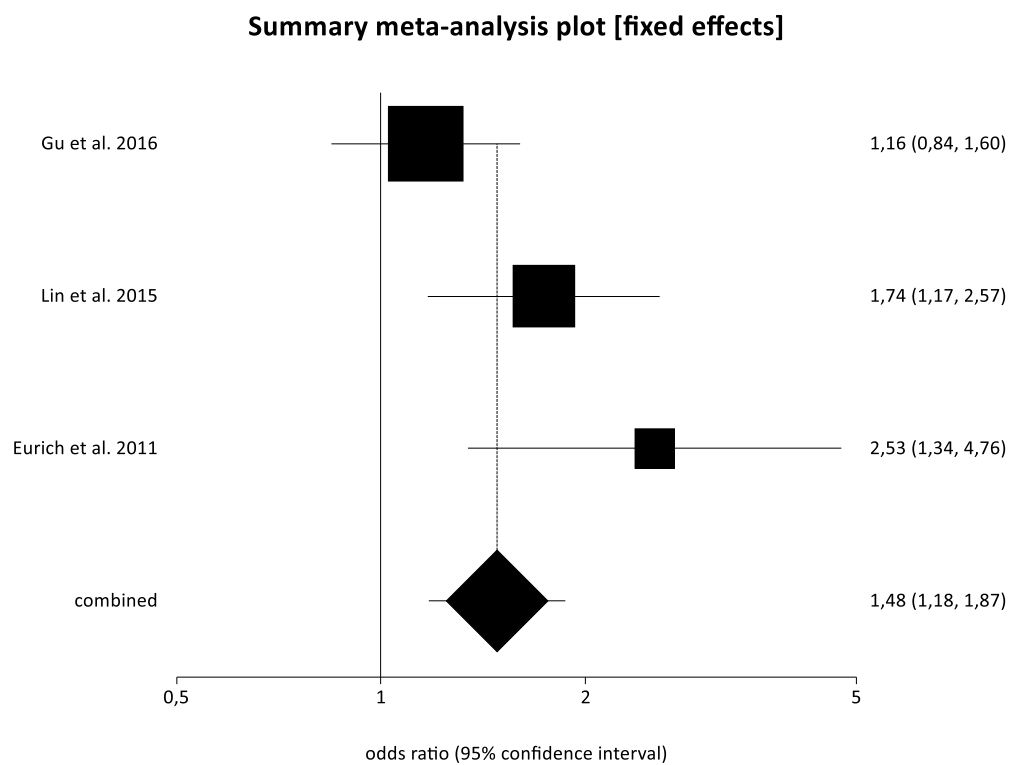


Abbildung 50: Sensitivitätsanalyse zum MBL2 -221 C/G-Polymorphismus (CC vs. CG+GG) erfülltes HWE/ nicht exakt benannter SNP

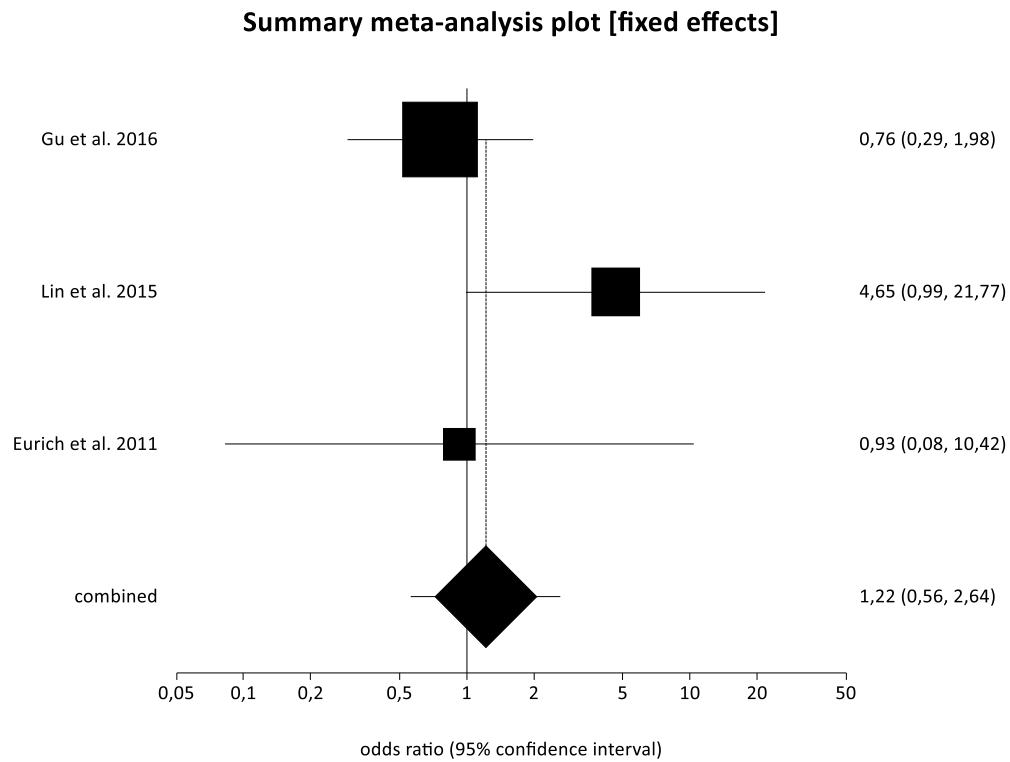


Abbildung 51: Sensitivitätsanalyse zum MBL2 -221 C/G-Polymorphismus (CC+CG vs. GG) erfülltes HWE/ nicht exakt benannter SNP

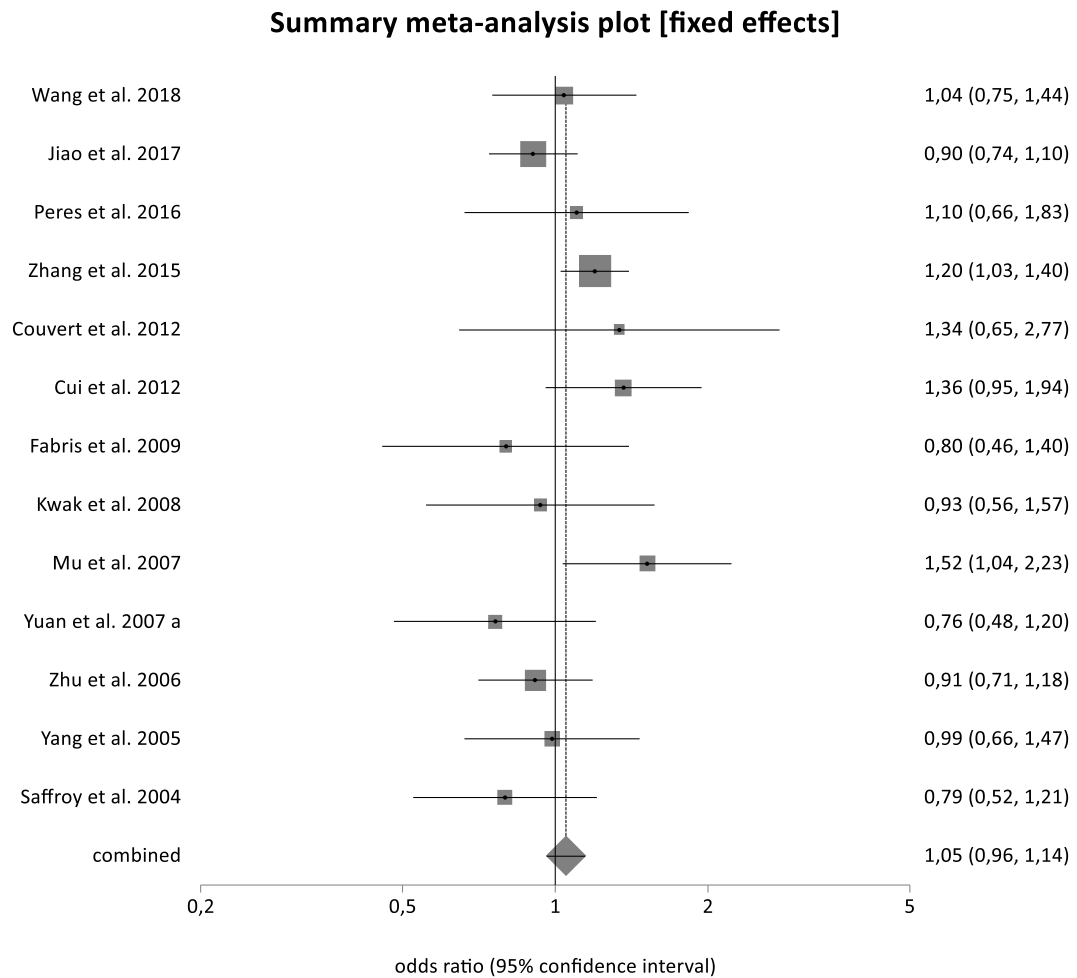


Abbildung 52: Sensitivitätsanalyse zum MTHFR 677 C/T-Polymorphismus (CC vs. CT+TT) erfülltes HWE

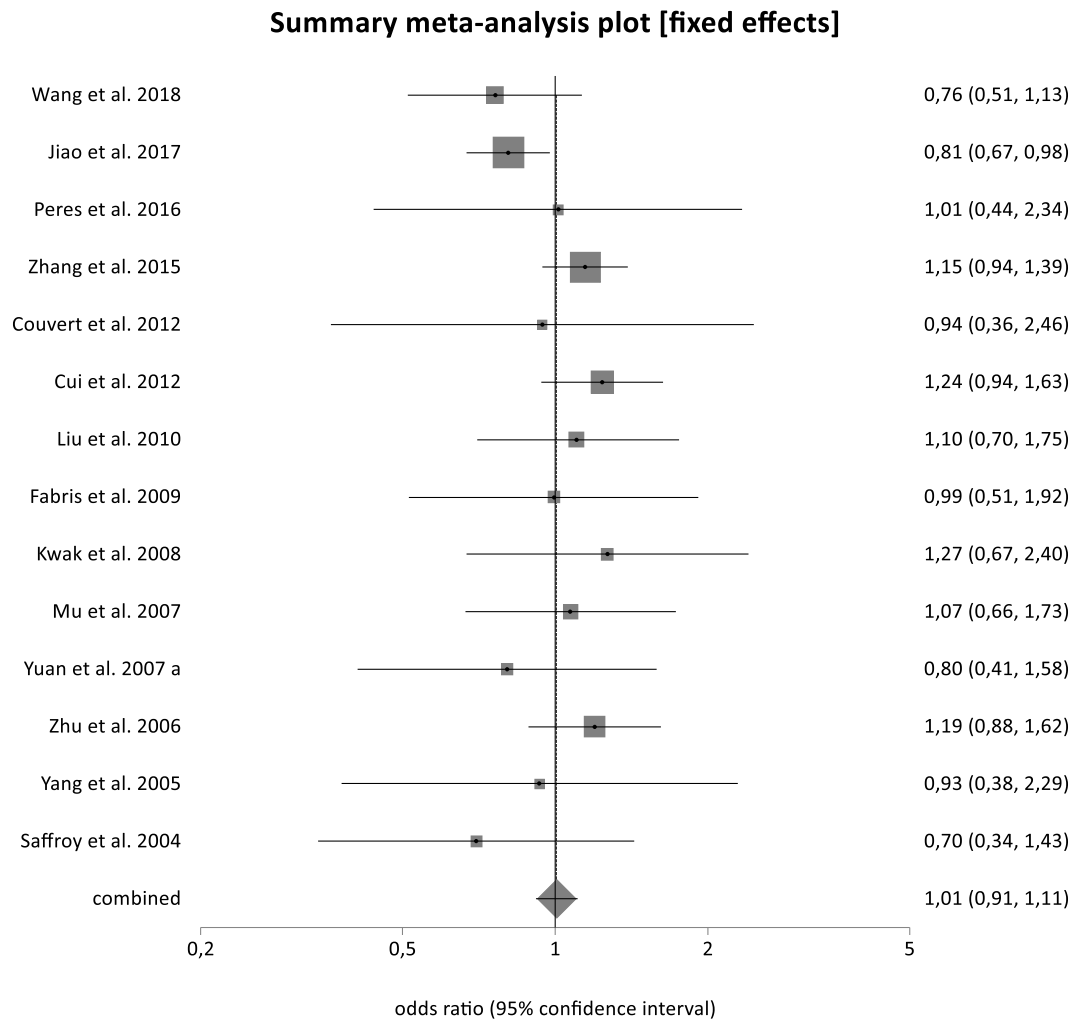


Abbildung 53: Sensitivitätsanalyse zum MTHFR 677 C/T-Polymorphismus (CC+CT vs. TT) erfülltes HWE

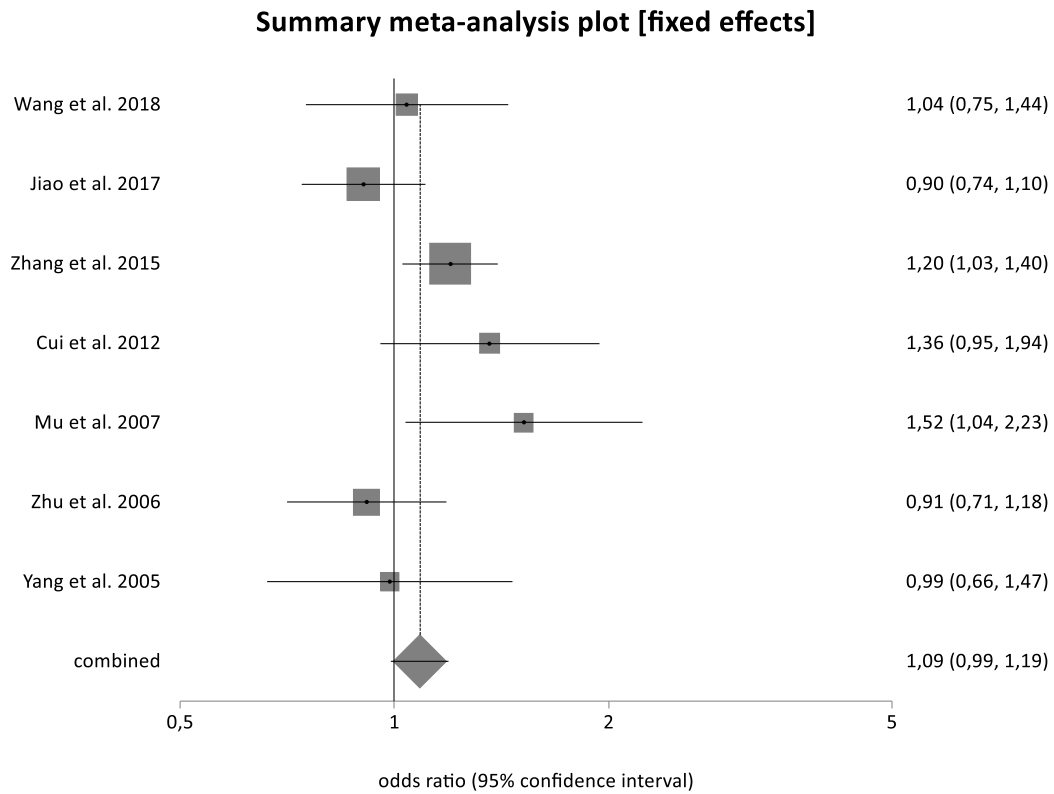


Abbildung 54: Sensitivitätsanalyse zum MTHFR 677 C/T-Polymorphismus (CC vs. CT+TT) asiatische Ethnie

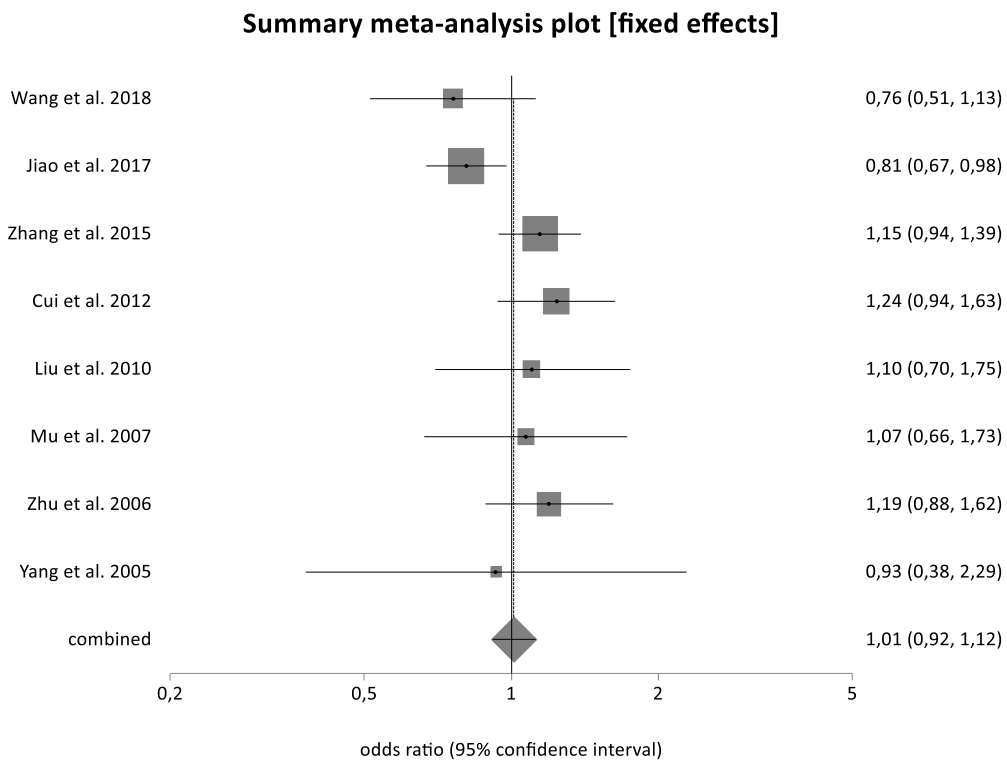


Abbildung 55: Sensitivitätsanalyse zum MTHFR 677 C/T-Polymorphismus (CC+CT vs. TT) asiatische Ethnie

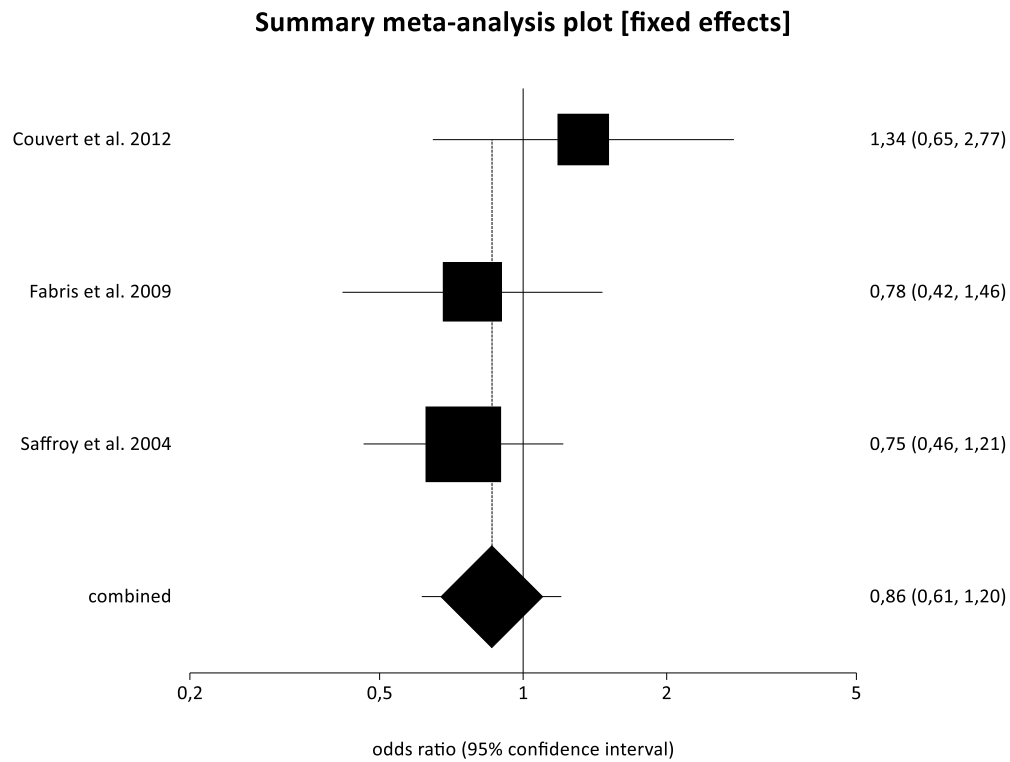


Abbildung 56: Sensitivitätsanalyse zum MTHFR 677 C/T-Polymorphismus (CC vs. CT+TT) Leberzirrhose

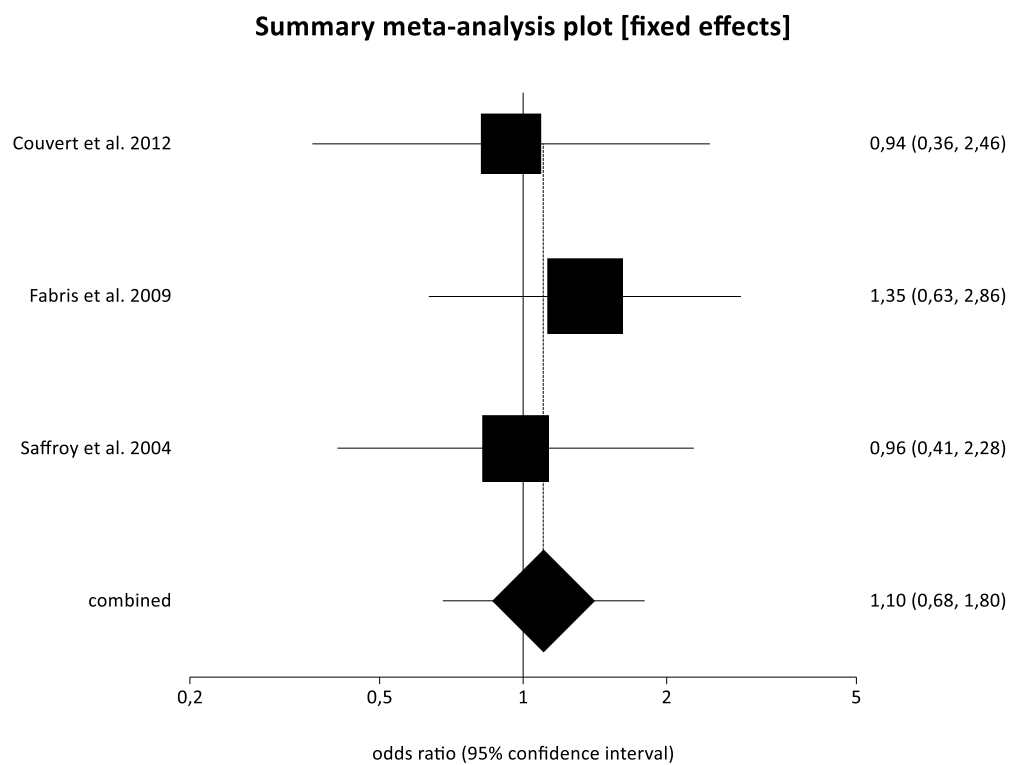


Abbildung 57: Sensitivitätsanalyse zum MTHFR 677 C/T-Polymorphismus (CC+CT vs. TT) Leberzirrhose

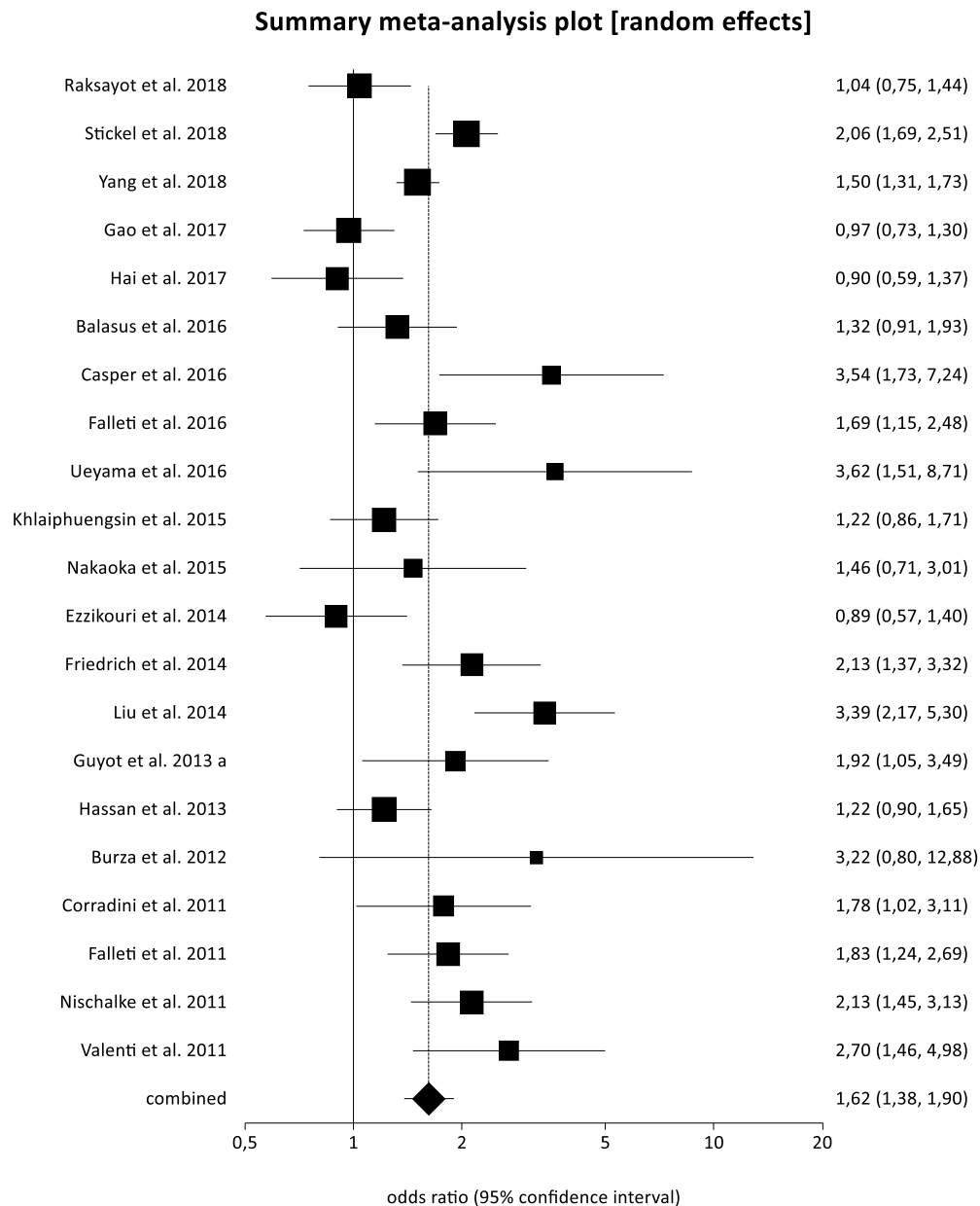


Abbildung 58: Sensitivitätsanalyse zum PNPLA3 148 C/G-Polymorphismus (CC vs. CG+GG) erfülltes HWE

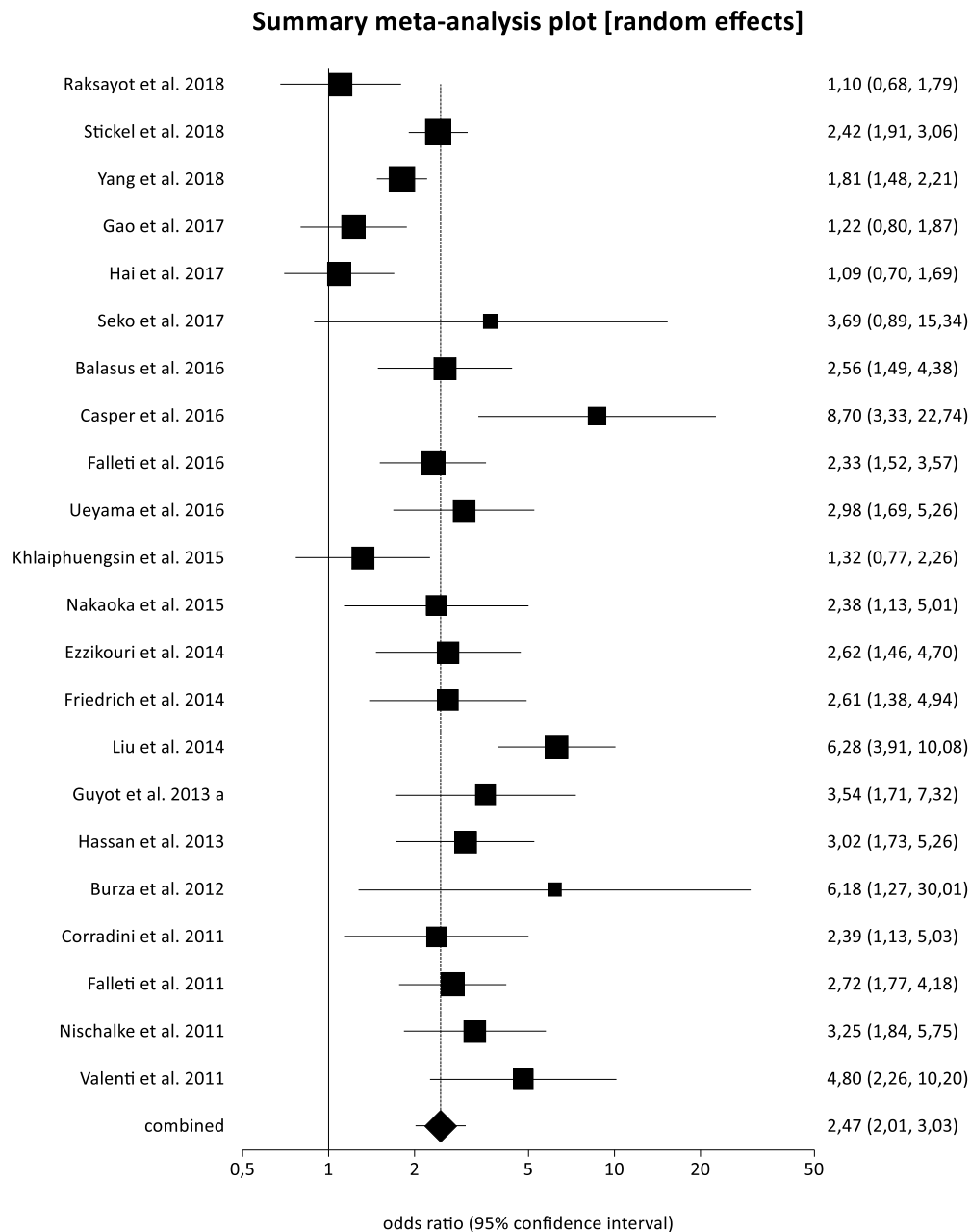


Abbildung 59: Sensitivitätsanalyse zum PNPLA3 148 C/G-Polymorphismus (CC+CG vs. GG) erfülltes HWE

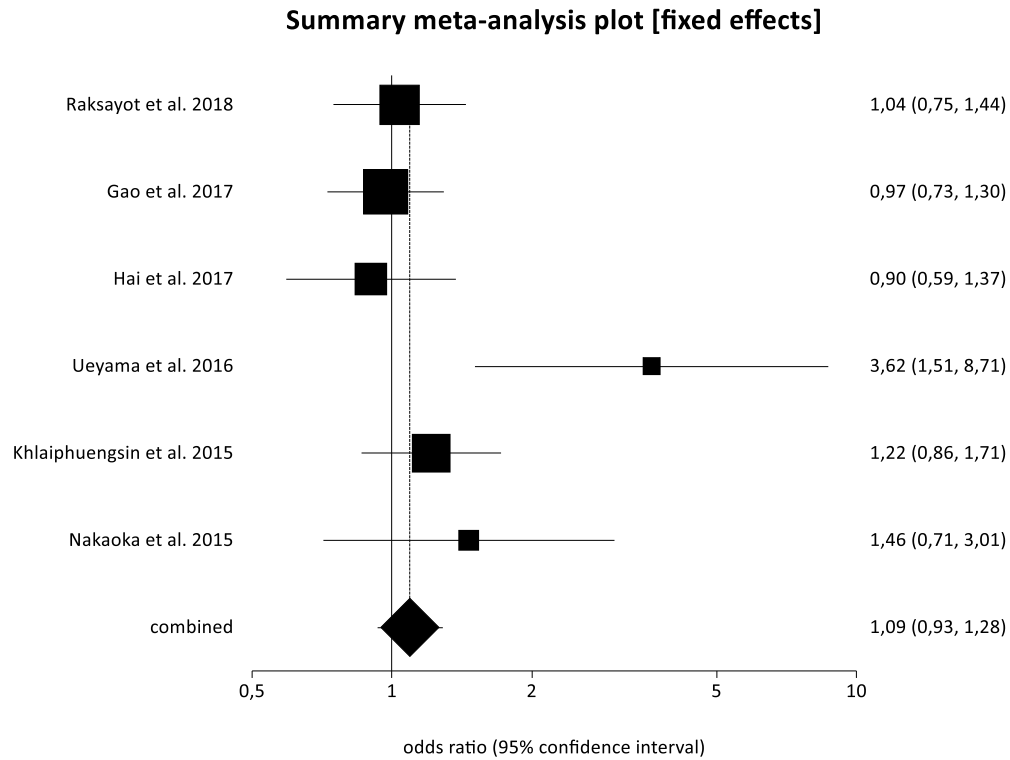


Abbildung 60: Sensitivitätsanalyse zum PNPLA3 148 C/G-Polymorphismus (CC vs. CG+GG) asiatische Ethnie

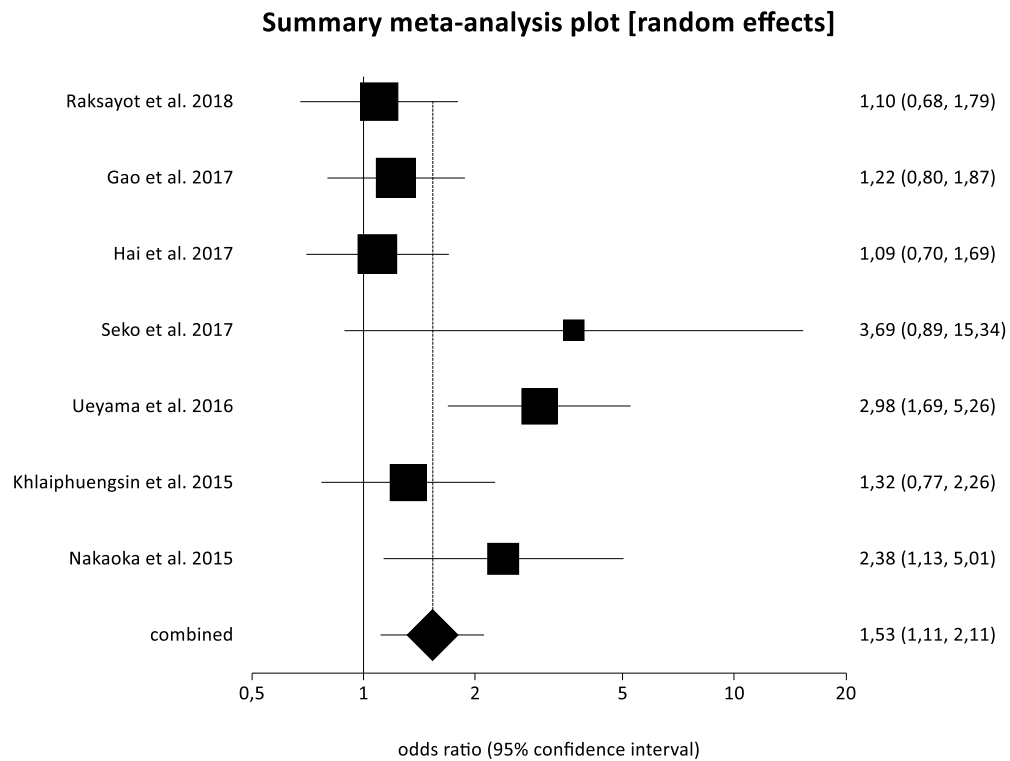


Abbildung 61: Sensitivitätsanalyse zum PNPLA3 148 C/G-Polymorphismus (CC+CG vs. GG) asiatische Ethnie

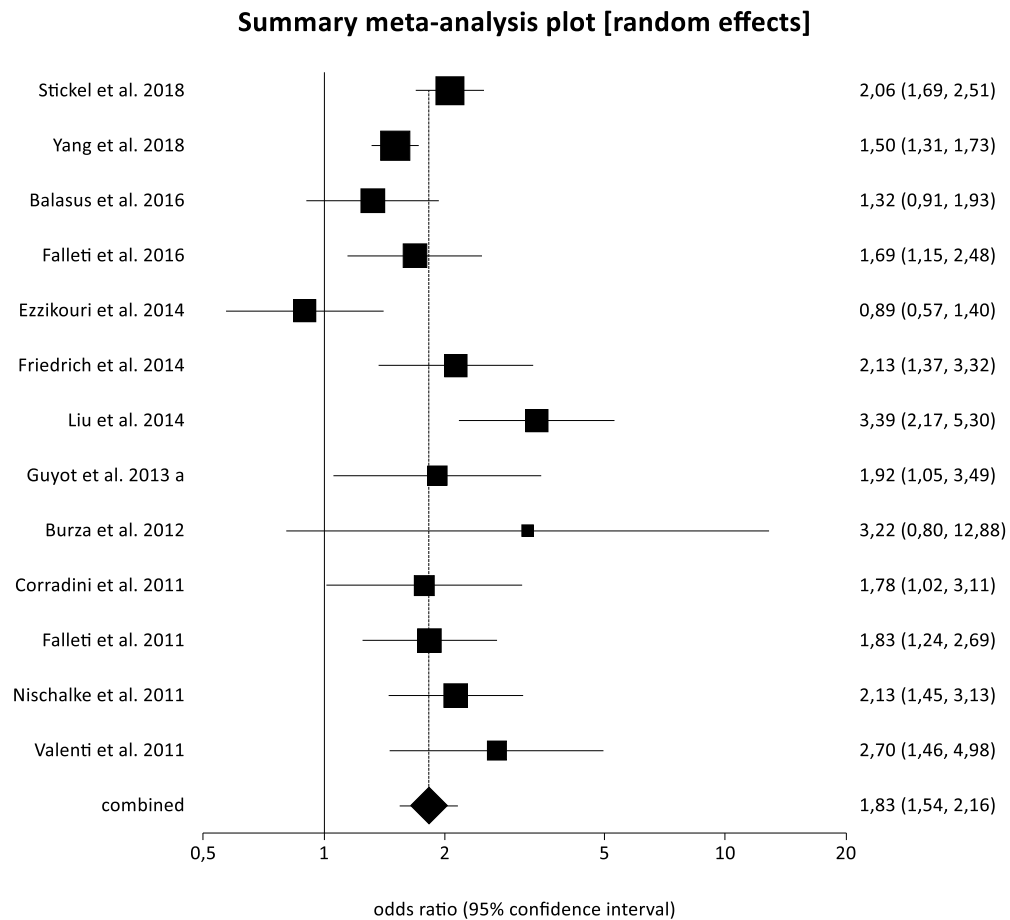


Abbildung 62: Sensitivitätsanalyse zum PNPLA3 148 C/G-Polymorphismus (CC vs. CG+GG) kaukasische Ethnie

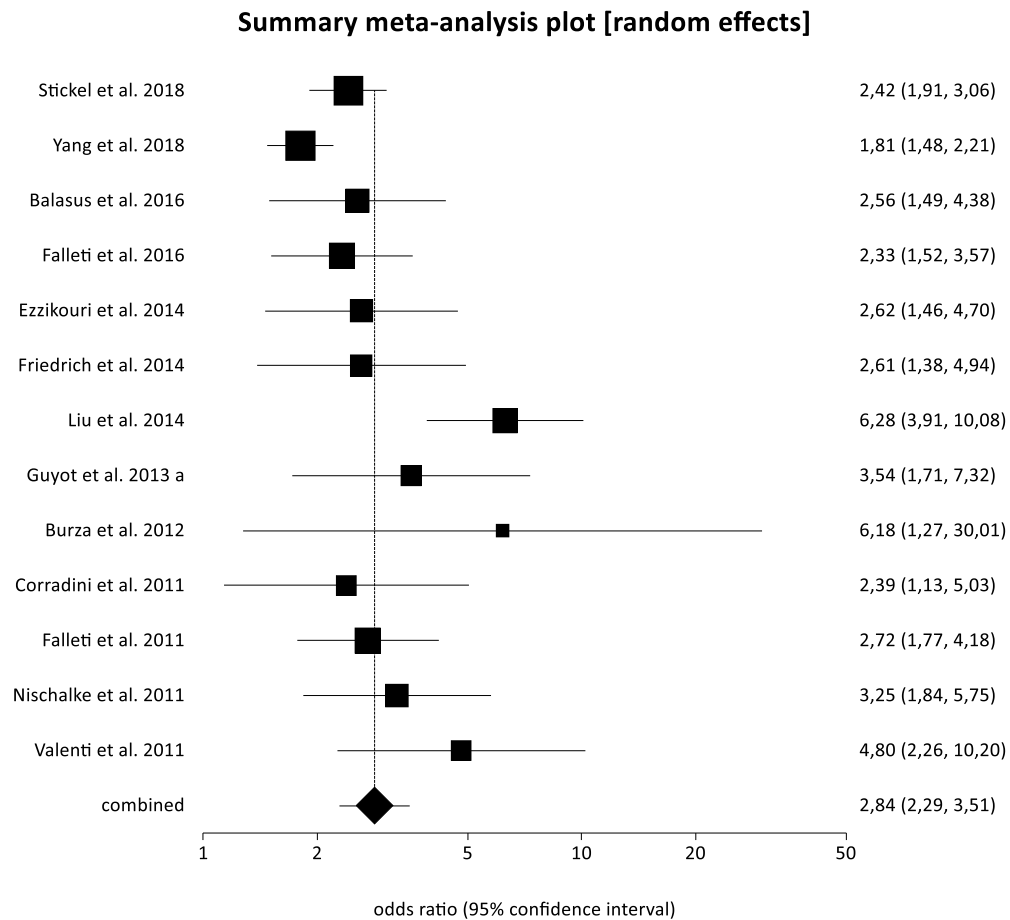


Abbildung 63: Sensitivitätsanalyse zum PNPLA3 148 C/G-Polymorphismus (CC+CG vs. GG) kaukasische Ethnie

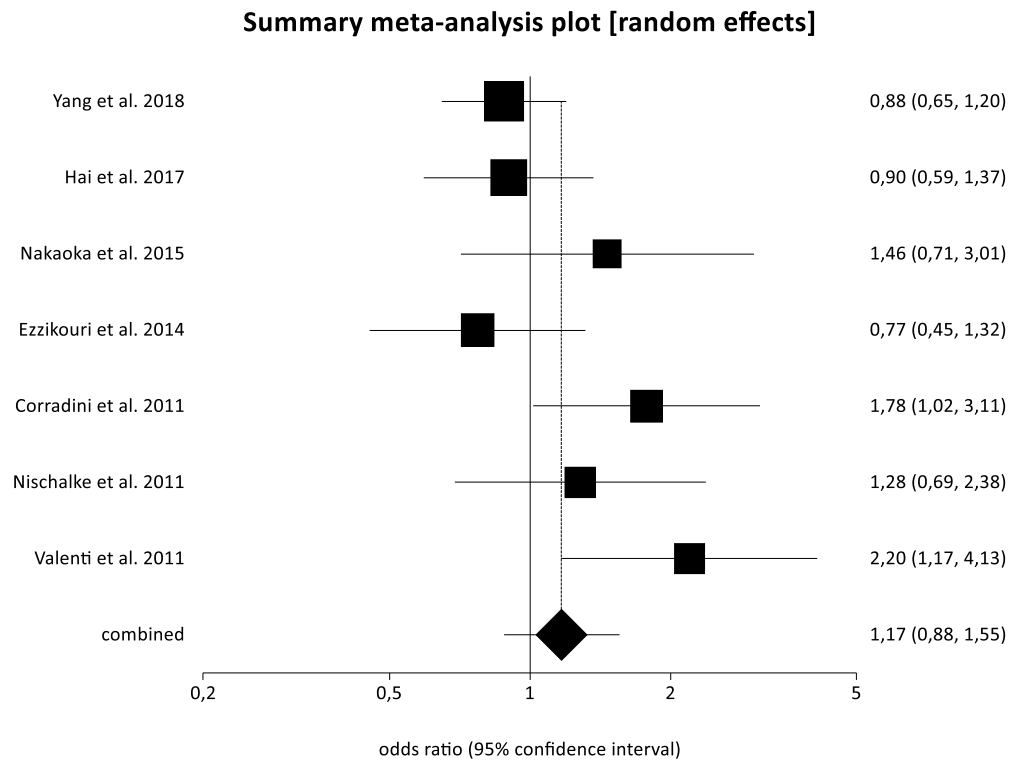


Abbildung 64: Sensitivitätsanalyse zum PNPLA3 148 C/G-Polymorphismus (CC vs. CG+GG) Hepatitis C

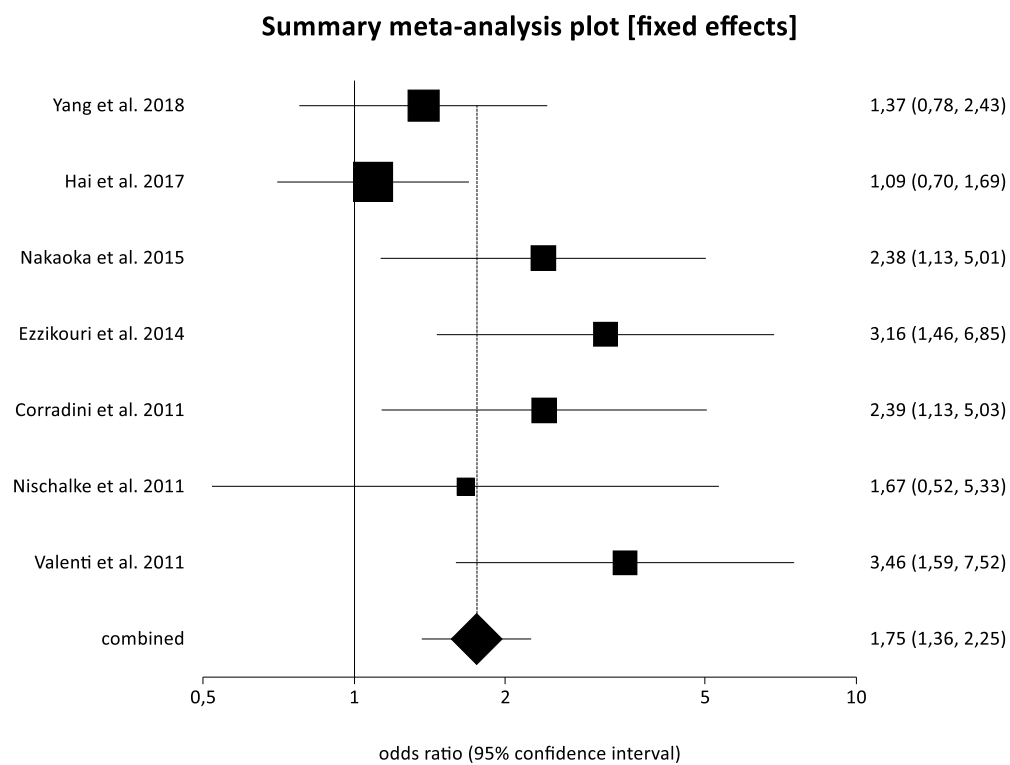


Abbildung 65: Sensitivitätsanalyse zum PNPLA3 148 C/G-Polymorphismus (CC+CG vs. GG) Hepatitis C

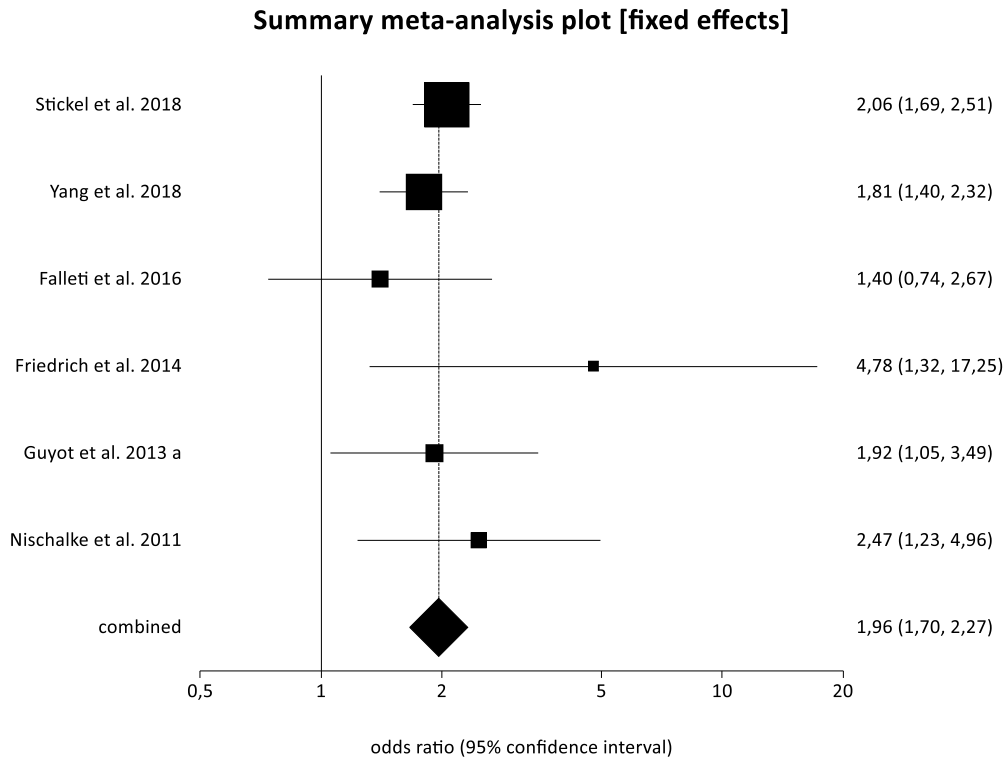


Abbildung 66: Sensitivitätsanalyse zum PNPLA3 148 C/G-Polymorphismus (CC vs. CG+GG) Alkohol

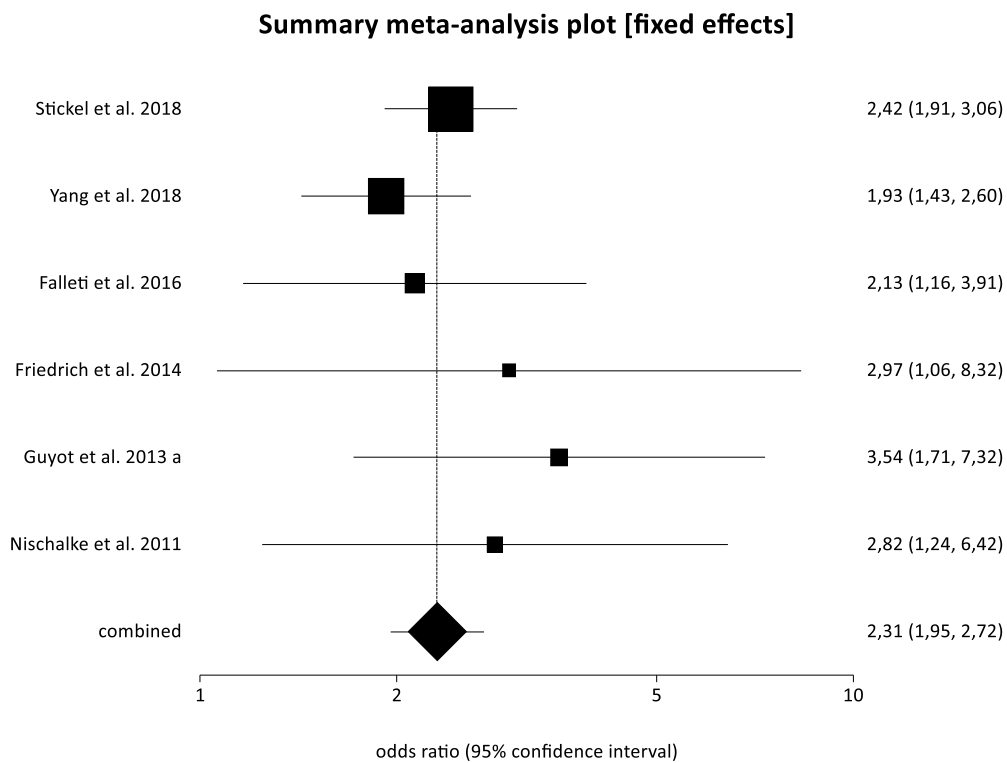


Abbildung 67: Sensitivitätsanalyse zum PNPLA3 148 C/G-Polymorphismus (CC+CG vs. GG) Alkohol

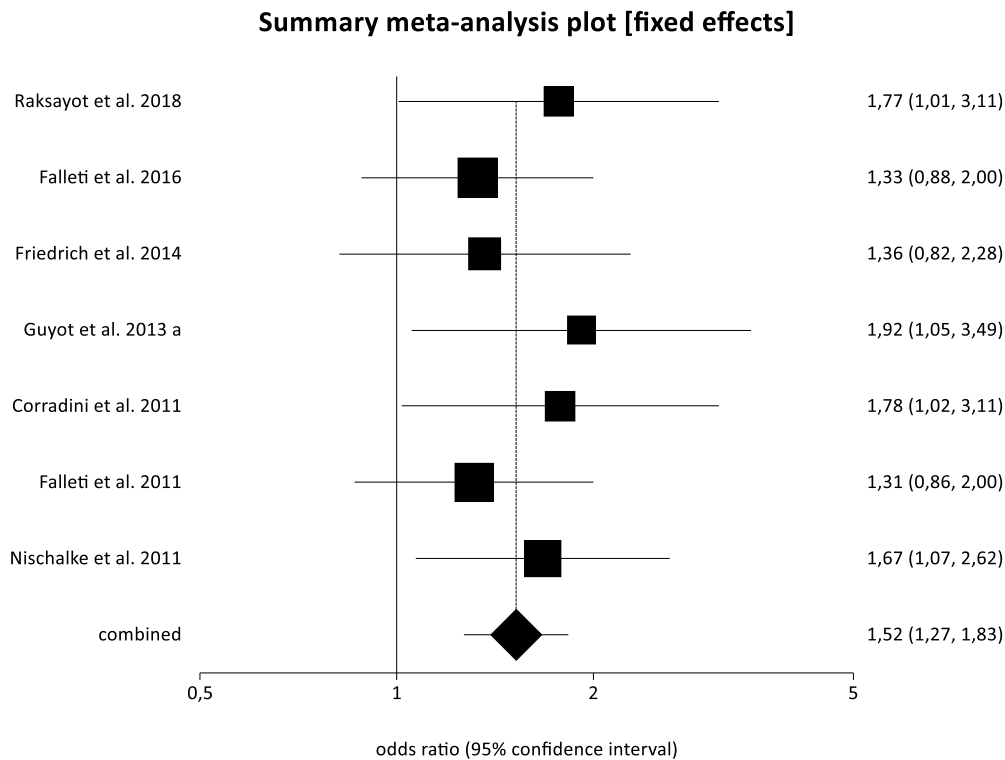


Abbildung 68: Sensitivitätsanalyse zum PNPLA3 148 C/G-Polymorphismus (CC vs. CG+GG) Leberzirrhose

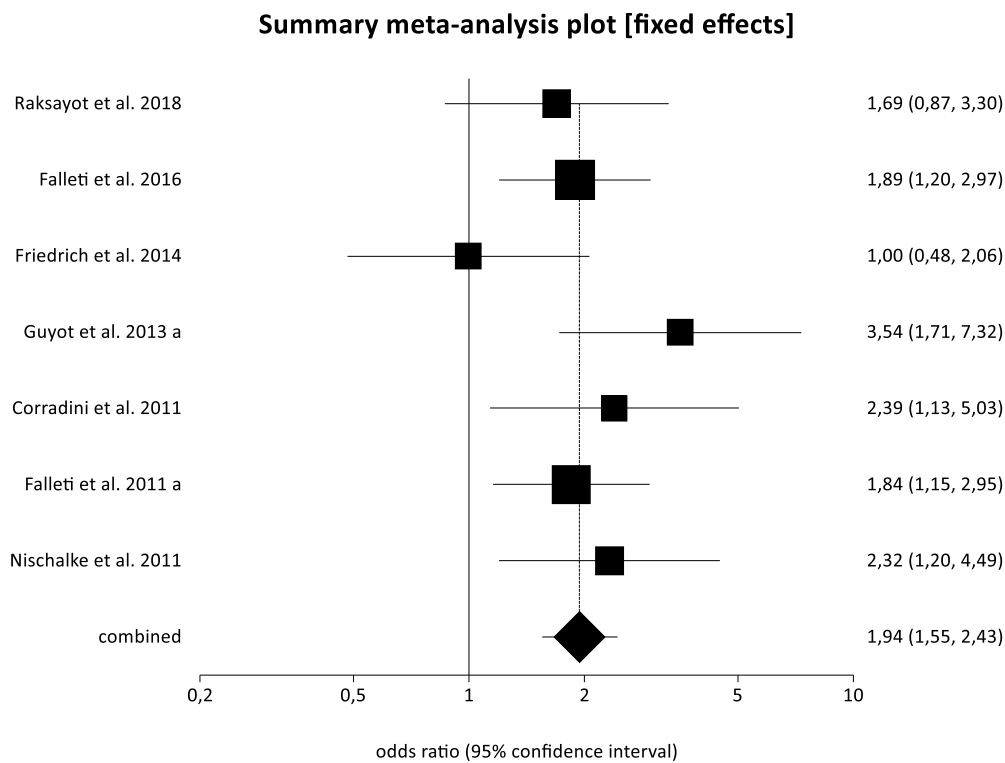


Abbildung 69: Sensitivitätsanalyse zum PNPLA3 148 C/G-Polymorphismus (CC+CG vs. GG) Leberzirrhose

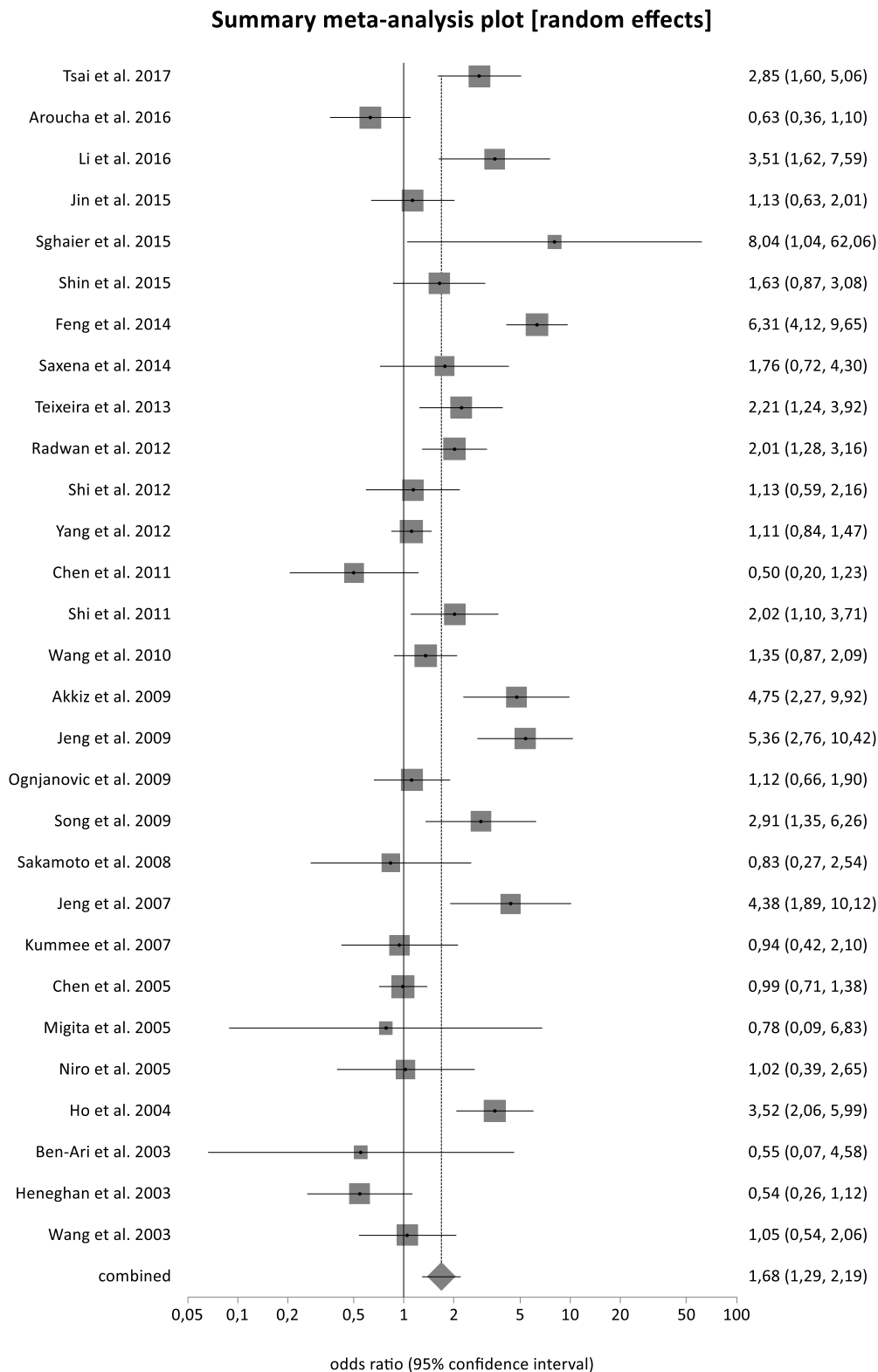


Abbildung 70: Sensitivitätsanalyse zum TNF α -308 G/A-Polymorphismus (GG vs. GA+AA) erfülltes HWE

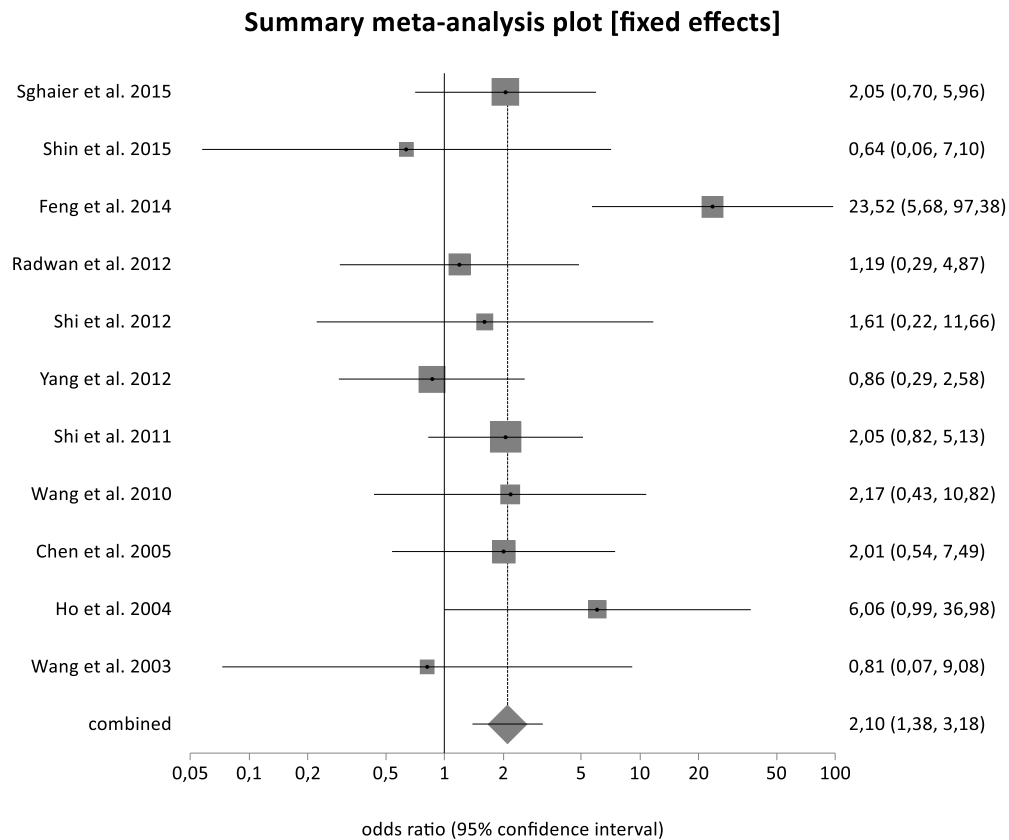


Abbildung 71: Sensitivitätsanalyse zum TNFα -308 G/A-Polymorphismus (GG+GA vs. AA) erfülltes HWE

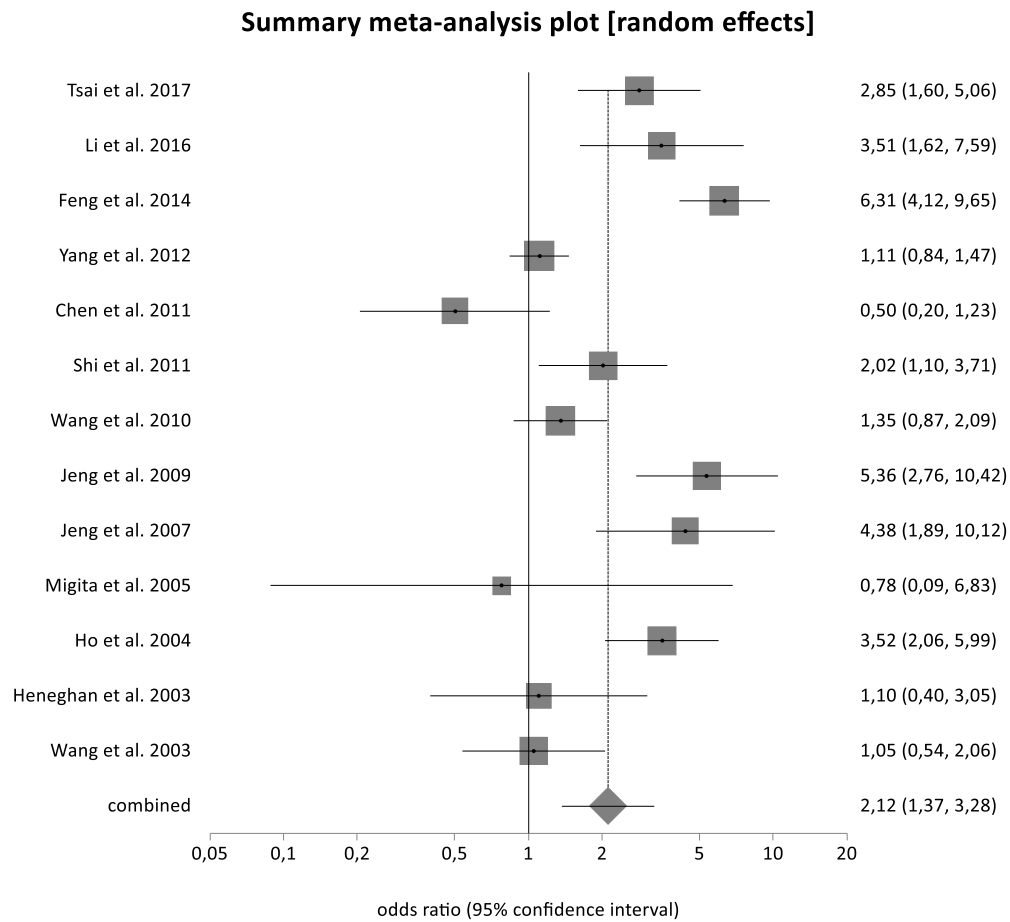


Abbildung 72: Sensitivitätsanalyse zum *TNFA* -308 G/A-Polymorphismus (GG vs. GA+AA) asiatische Ethnie

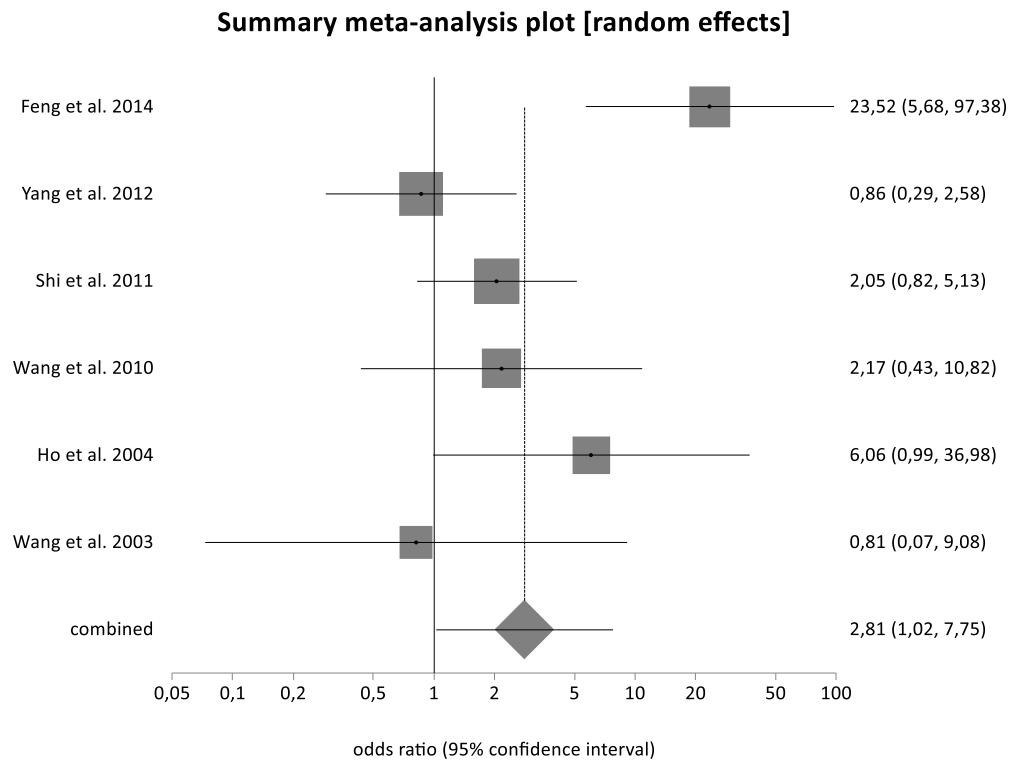


Abbildung 73: Sensitivitätsanalyse zum *TNFα* -308 G/A-Polymorphismus (GG+GA vs. AA) asiatische Ethnie

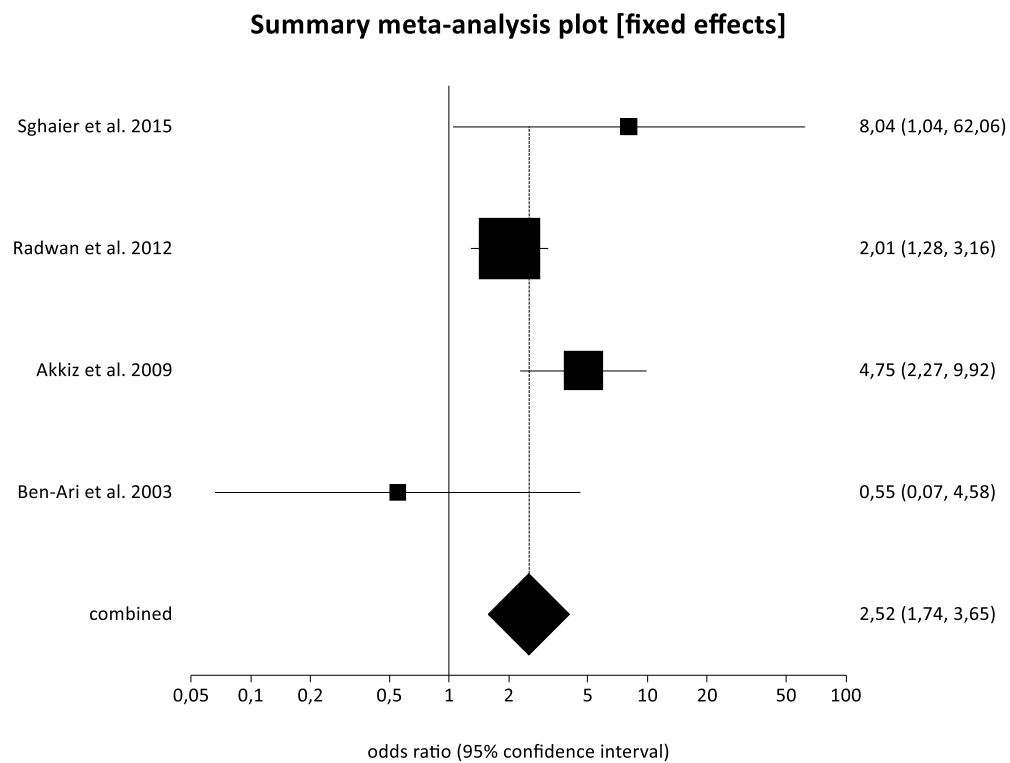


Abbildung 74: Sensitivitätsanalyse zum *TNFα* -308 G/A-Polymorphismus (GG vs. GA+AA) kaukasische Ethnie

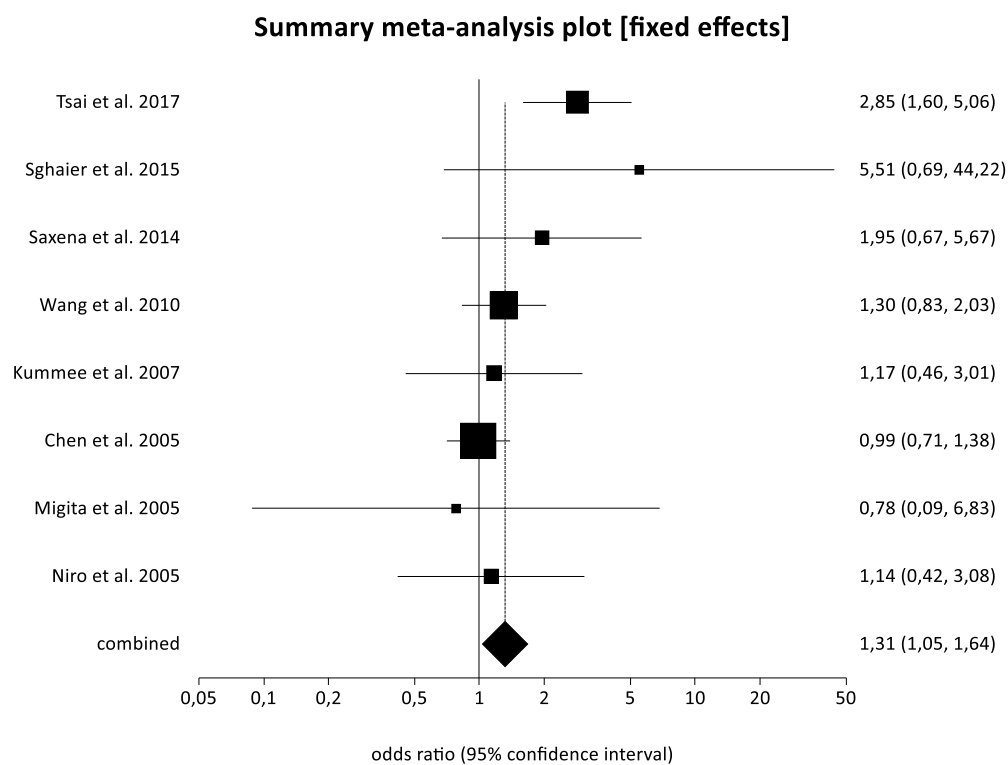


Abbildung 75: Sensitivitätsanalyse zum TNFα -308 G/A-Polymorphismus (GG vs. GA+AA) Hepatitis B

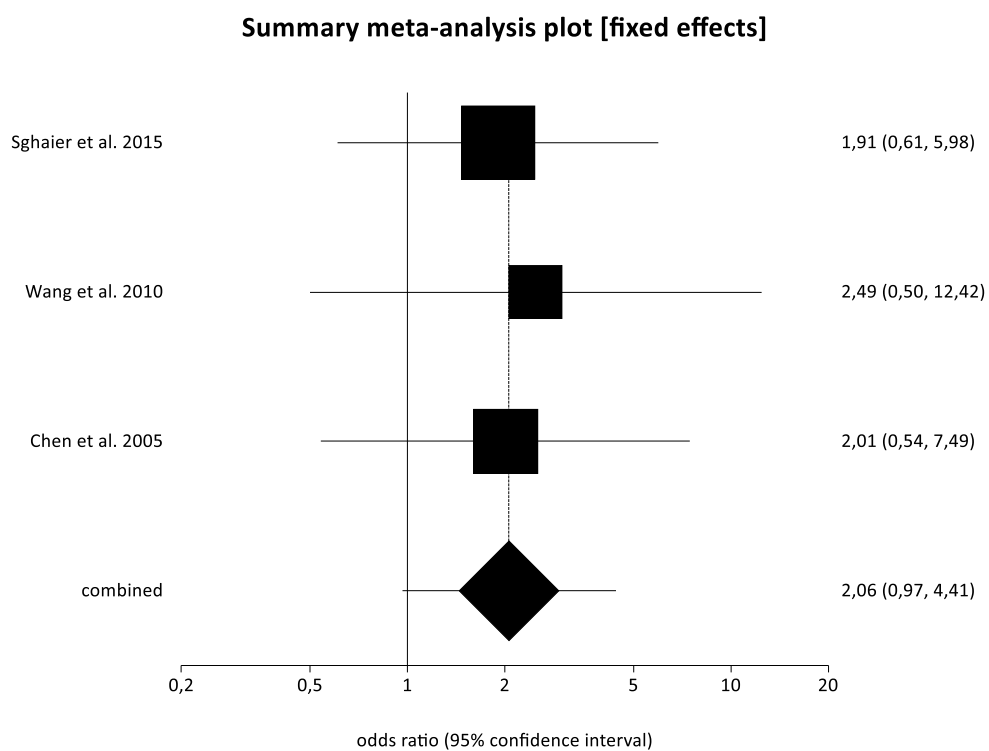


Abbildung 76: Sensitivitätsanalyse zum TNFα -308 G/A-Polymorphismus (GG+GA vs. AA) Hepatitis B

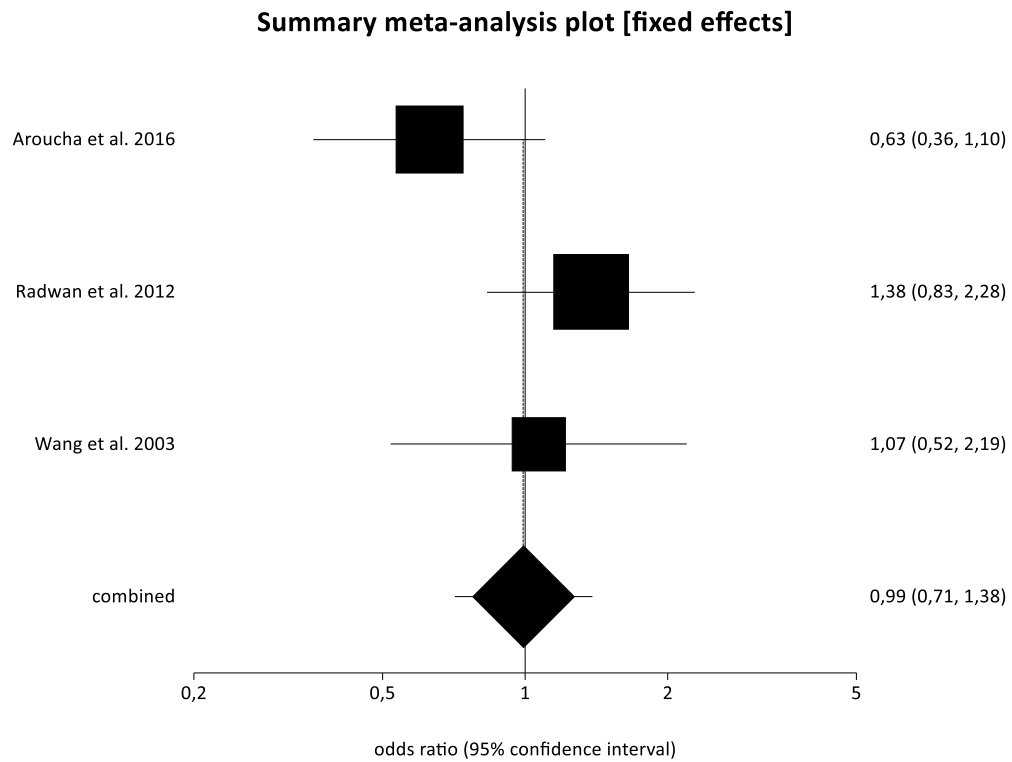


Abbildung 77: Sensitivitätsanalyse zum *TNFα* -308 G/A-Polymorphismus (GG vs. GA+AA) Hepatitis C

9 Danksagung

Schließlich möchte ich all Jenen recht herzlich danken, die am Gelingen dieser Arbeit beteiligt waren und mir während dieser Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zu allererst gilt mein Dank meinem Doktorvater und Betreuer, Herrn Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil, Direktor des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik für die Möglichkeit, meine Dissertation in seiner Abteilung anfertigen zu können. Vielen Dank dafür, dass Sie mir jederzeit als Ansprechpartner bei Fragen zur Seite standen und mir mit Ihrem Fachwissen und konstruktiven Ratschlägen stets behilflich waren.

Außerdem danke ich meinen Freunden für ihre Unterstützung, Anregungen und aufmunternden Worte.

Von Herzen danke ich meiner Familie, die mich und meinen Weg immer uneingeschränkt unterstützt hat und stets für mich da ist. Meinen Eltern möchte ich dabei ganz besonders dafür danken, dass ihr für meine Schwester und mich immer das Beste wollt und alles Erdenkliche bereit seid, dafür zu geben. Ihr habt einen entscheidenden Beitrag dazu geleistet, was aus uns geworden ist und noch wird. Danke schön!

10 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der
Dissertation nicht veröffentlicht.